



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 08 octobre 2020 à Poitiers
par **Madame Flora TROUSSET**
née le 24 janvier 1993

**Valeur pronostique et prédictive des paramètres radiomiques en
TEP/TDM au 18F-FDG dans les cancers bronchiques traités par
immunothérapie**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur PERDRISOT Rémy

Membres : Monsieur le Professeur TASU Jean Pierre

Monsieur le Docteur DUTILH Julien

Directeur de thèse : Madame le Professeur CHEZE LE REST Catherine



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 08 octobre 2020 à Poitiers
par **Madame Flora TROUSSET**
née le 24 janvier 1993

**Valeur pronostique et prédictive des paramètres radiomiques en
TEP/TDM au 18F-FDG dans les cancers bronchiques traités par
immunothérapie**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur PERDRISOT Rémy

Membres : Monsieur le Professeur TASU Jean Pierre

Monsieur le Docteur DUTILH Julien

Directeur de thèse : Madame le Professeur CHEZE LE REST Catherine

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (absente jusqu'au début mars 2020)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORLOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie-virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

Je vous remercie de présider mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement, notamment en TEP et dans le domaine de la neurologie fonctionnelle. Merci pour votre bienveillance, votre confiance et de m'accueillir dans votre service pour la suite de ma formation.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Professeur Catherine CHEZE LE REST

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail et pour le temps que vous y avez consacré. Merci pour les conseils avisés que vous m'avez donné, tant sur ce travail qu'au quotidien dans le service. Merci pour votre enseignement en scintigraphie ainsi qu'en TEP.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon respect.

A Monsieur le Professeur Jean Pierre TASU

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. La radiologie est une spécialité que j'ai pu découvrir au cours de mon internat et qui m'a beaucoup apporté.

Au Docteur Julien DUTILH

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un médecin spécialiste de la néoplasie pulmonaire.

Recevez ma sincère gratitude.

A Olena TANKYEVYCH

Merci pour ton investissement dans ce travail et dans ceux des étudiants de ce service. Merci de tes suggestions, de ta réactivité et de ta disponibilité. C'est un plaisir de pouvoir travailler avec toi.

Merci à **Anas Filali** pour son aide dans l'élaboration de ce travail.

Aux médecins du service de médecine nucléaire de Poitiers, avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant mon internat,

Au Docteur Floriane LEGOT, merci pour ta gentillesse, ta patience et tous les conseils que tu as su me prodiguer pendant mon internat. Ton investissement et ta rigueur sont admirables.

Au Docteur Nabila OUFRIHA, merci pour ta bonne humeur et les connaissances que tu m'as apporté, notamment en scintigraphie.

Au Docteur Raphael MONDON, merci pour tes conseils. Ton efficacité et ta précision sont une source d'inspiration.

Au Docteur Moran BERRAHO, merci pour ton encadrement et ta gentillesse, en tant que cointerne puis en tant que chef.

Au Docteur Marie-Hélène BOUIN-PINEAU, merci pour votre bienveillance et votre enseignement en échographie thyroïdienne et parathyroïdienne.

Au Docteur Aurélie MIOT, merci pour ton énergie et tes conseils en pathologie thyroïdienne.

Au Docteur Thierry ROSENBERG, merci pour votre bonne humeur et le partage de vos connaissances, notamment en scintigraphie de l'amylose cardiaque.

Aux médecins du service de médecine nucléaire d'Angoulême, les Docteurs Frédérique ADAM TARIEL, Ingrid BIANCHERI, Aurélien LE COANET.

Merci pour votre bienveillance et toutes les connaissances que vous m'avez apporté.

Au Docteur Thomas PINTO LEITE, merci pour ta bonne humeur, tes encouragements et le savoir que tu as su me transmettre lors de mon premier semestre en médecine nucléaire.

Aux médecins des services de radiologie de Royan et de La Rochelle, merci pour votre accueil et de m'avoir initié à votre spécialité. Merci pour votre encadrement et vos conseils.

A mes co-internes Nils, Kamilia, Sophie, Mélanie, Romain, Marie, merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Aux équipes paramédicales et au secrétariat du service de médecine nucléaire de Poitiers, merci pour votre bonne humeur et votre aide.

A mes parents

Je tiens à vous remercier pour votre présence, votre soutien infaillible, votre aide et votre affection tout au long de ces années. J'ai beaucoup de chance d'avoir des parents comme vous.

A mon frère que j'aime.

A Christophe, mon parrain, et **Véronique**,

Je vous remercie pour votre soutien et votre gentillesse. Merci de me faire voyager et de m'inspirer au travers des récits de vos nombreux périples.

A mes amies de longue date Sandra et Meryem, merci pour tous ces bons moments passés ensemble pendant l'externat et ces fous rires.

Sandra, tu es une véritable seconde famille, merci pour ton soutien et ta bonne humeur. J'ai hâte que nous puissions repartir ensemble vers de nouvelles destinations.

Table des matières

Remerciements.....	6
INTRODUCTION GENERALE.....	10
Partie I.....	12
Chapitre 1 : Cancer bronchopulmonaire et immunothérapie.....	13
I. Le cancer bronchopulmonaire.....	13
1) Epidémiologie.....	13
2) Histologie et classification TNM (Tumor Node Metastasis).....	14
3) Prise en charge thérapeutique des CBNPC.....	16
II. Immunothérapie dans le cancer bronchopulmonaire.....	18
1) Rappels d'immuno-oncologie.....	18
a) Immunité anti tumorale.....	18
b) Mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire.....	19
2) Points de contrôle immunitaires : cas de la voie PD-1/PD-L1.....	19
3) Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans les CBNPC : Anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1.....	20
a) Place des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC.....	24
b) Effets indésirables des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1.....	25
Chapitre 2 : TEP/TDM et son rôle dans le CBNPC.....	26
I. Principe de l'imagerie TEP/TDM.....	26
1) Généralités.....	26
2) Fonctionnement.....	26
3) Indications de la TEP/TDM au FDG dans le cancer bronchique non à petites cellules.....	27
II. Analyse en TEP.....	28
1) Analyse qualitative.....	28
2) Analyse semi-quantitative : SUV.....	29
a) Définition.....	29
b) Facteurs influençant la mesure du SUV.....	30
3) Radiomique.....	30
a) Problématique.....	30
b) Méthodologie.....	31
c) Mesure de l'hétérogénéité tumorale.....	32
III. Apport clinique des paramètres radiomiques dans le CBNPC.....	36
1) Caractérisation de nodules pulmonaires.....	36
2) Sous-types histologiques et stratification des patients.....	37
3) Survie et réponse thérapeutique.....	37
Chapitre 3 : Evaluation thérapeutique en oncologie.....	39
Introduction.....	39
I. Critères morphologiques : RECIST 1.1.....	39
II. Critères métaboliques.....	40
1) Critères EORTC.....	40
2) Critères PERCIST 1.0.....	41
III. Cas particulier : évaluation des patients sous immunothérapie.....	43
1) Problématique.....	43
2) Nouvelles classifications.....	47
a) iRECIST.....	47
b) Critères proposés pour l'évaluation en TEP/TDM.....	48

3) Rôle de la TEP au FDG dans le suivi des CBNPC sous immunothérapie : état actuel des connaissances.....	50
Partie II – Etude.....	53
I. Objectifs.....	54
II. Population et méthodes.....	54
1) Schéma de l'étude et critères d'inclusion.....	54
2) Recueil des données cliniques.....	55
3) Protocole d'acquisition en TEP/TDM.....	55
4) Segmentation tumorale et extraction des paramètres radiomiques TEP et TDM...55	
5) Critères de jugement.....	57
6) Analyses statistiques.....	59
III. Résultats.....	60
1) Caractéristiques de la population.....	60
2) Schémas thérapeutiques.....	61
3) Suivi et évaluation thérapeutique.....	62
4) Discrimination des patients répondeurs et non répondeurs.....	68
5) Evaluation du bénéfice clinique durable.....	71
6) Evaluation de la survie	73
IV. Discussion.....	82
V. Conclusion.....	87
Références bibliographiques.....	88
LISTE DES ABREVIATIONS.....	96
LISTE DES FIGURES.....	98
LISTE DES TABLEAUX.....	100
RESUME.....	102
SERMENT.....	103

INTRODUCTION GENERALE

La tomographie à émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive utilisée en routine clinique, notamment en oncologie. Elle a permis d'améliorer l'évaluation de l'extension des tumeurs pulmonaires, notamment ganglionnaire et à distance.

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Il existe deux grandes catégories de cancers bronchopulmonaires : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), représentant plus de 80% des cas, et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). Leur diagnostic est souvent réalisé à un stade déjà avancé, avec un taux de survie à 5 ans restant proche de 20% malgré les progrès thérapeutiques récents.

L'immunothérapie permet d'induire ou de potentialiser l'activité anti-tumorale du système immunitaire. Plusieurs molécules ont été approuvées dans la prise en charge des CBNPC, comme le nivolumab et le pembrolizumab. Elles ont permis d'améliorer la survie globale chez certains patients. Seule une partie de la population a montré une réponse durable, rendant cruciale l'identification des potentiels répondeurs. Cette sélection tient actuellement compte de l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales. Ce critère est prédictif de la réponse mais est insuffisant. En effet environ 15% des patients dont la tumeur exprime le PD-L1 progressent dans les 2 mois après le début du traitement, avec une survie moyenne de 3 mois.

L'hétérogénéité tumorale semble être une des causes de la résistance de certaines lésions au traitement. Dans ce contexte une nouvelle discipline, la radiomique, s'est développée, afin d'élaborer des biomarqueurs à partir d'images médicales (scanner, TEP, IRM) pour prédire la nature des tumeurs, la réponse thérapeutique et la survie des patients. L'objectif est d'aider les cliniciens à choisir la stratégie thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

De plus, la réponse à l'immunothérapie est souvent retardée par rapport à la chimiothérapie et les méthodes d'évaluation morphologique habituelles peuvent être mises en défaut. Or les changements métaboliques précèdent les modifications anatomiques. La TEP/TDM a donc un rôle prometteur dans le suivi des patients sous immunothérapie.

Le manuscrit de cette thèse se compose de deux parties :

- La première partie est divisée en trois chapitres :
 - . Le chapitre 1 fait quelques rappels sur le cancer pulmonaire, sa prise en charge puis introduit le principe de l'immunothérapie.
 - . Le chapitre 2 présente les principes de l'imagerie TEP, de la radiomique et cite quelques applications des paramètres extraits en TEP dans la prise en charge du CBNPC.
 - . Le chapitre 3 aborde les méthodes d'évaluation thérapeutique en imagerie puis porte sur une revue de la littérature présentant le rôle des paramètres extraits des images TEP/TDM dans le suivi des patients sous immunothérapie pour un CBNPC.
- La deuxième partie présente le travail que nous avons réalisé afin d'évaluer la capacité des paramètres extraits des images TEP/TDM avant traitement et au cours du suivi à prédire la réponse à l'immunothérapie, le bénéfice clinique durable et la survie des patients.

Partie I

Chapitre 1 : Cancer bronchopulmonaire et immunothérapie

I. Le cancer bronchopulmonaire

1) Epidémiologie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité dans le monde. En France il se place à la deuxième position en terme d'incidence chez l'homme, derrière le cancer de la prostate, et à la 3^{ème} position chez la femme, après le cancer du sein et le cancer colorectal. Avec 33000 décès estimés en 2018, il s'agit du cancer le plus meurtrier chez l'homme, et le second chez la femme, après le cancer du sein.

INCa 2018	Homme	Femme
Incidence	31231	15132
Mortalité	22761	10356

Table 1 : Incidence et mortalité du cancer bronchique en France en 2018 selon l'INCa.

Malgré l'augmentation du nombre de cas incidents chez la femme ces dernières années (+5% par an entre 2010 et 2018), en lien avec une majoration de la consommation tabagique, cette maladie reste majoritairement masculine avec 67% des cas incidents et 69% des décès survenant chez l'homme.

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

Le principal facteur de risque du cancer bronchopulmonaire est le tabagisme, qu'il soit actif ou passif. Près de 90% des décès par cancer du poumon seraient attribuables au tabac chez l'homme. D'autres facteurs environnementaux et professionnels sont également cancérigènes (exposition à l'amiante, au radon, au cobalt ...).

Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade localement avancé ou métastatique (70-80% des cas), et reste de mauvais pronostic malgré les progrès thérapeutiques récents avec un taux de survie à 5 ans proche de 20%.

2) Histologie et classification TNM (Tumor Node Metastasis)

Il existe deux grandes catégories de cancers broncho-pulmonaires, se différenciant par leur structure anatomopathologique : les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), largement majoritaires, représentant plus de 80% des cas de cancers bronchiques, et les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), représentant moins de 15% des cancers bronchiques.

Trois sous-types de CBNPC ont été définis :

- les adénocarcinomes, d'origine glandulaire, dont la proportion est en constante progression depuis plusieurs années,
- les carcinomes épidermoïdes (ou malpighiens),
- les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, plus rares.

	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	CBPC	Autre / absence d'histologie
Homme	42,1	26,7	11,3	19,9
Femme	56,6	12,7	11,6	19,1

Table 2 : Répartition (en %) des cas selon l'histologie selon l'INCa pour la période 2010-2015.

Le bilan d'extension pré-thérapeutique permet de classer les carcinomes bronchiques en évaluant la taille de la tumeur, son extension médiastinale et pariétale (T), l'atteinte ganglionnaire intra-thoracique (N) et l'extension métastatique à distance (M). Les patients sont ensuite reclassés en pTNM en post-opératoire, avec les données anatomopathologiques complémentaires.

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome in situ.
	T1	Tumeur ≤ 3 cm dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est à dire pas dans les bronches souches)
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif
	T1a	≤ 1 cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm

	T2	Tumeur > 3 cm mais $\leq$ 5 cm ou avec un des éléments suivants : - envahissement d'une bronche souche, sans envahissement de la carène - envahissement de la plèvre viscérale - existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais $\leq$ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais $\leq$ 5 cm
T - Tumeur	T3	Tumeur > 5 cm mais $\leq$ 7 cm, ou associée à un (des) nodule(s) tumoral(ux) distinct(s) dans le même lobe, ou envahissant directement : -la paroi thoracique, -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur > 7 cm, ou associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, ou envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée ou la carène, -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'oesophage, -un (des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires.
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastases à distance.
	M1	Existence de métastases :
		M1a Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne.
		M1b Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe.
		M1c Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes.

Table 3 : 8ème édition de la classification TNM du cancer du poumon d'après l'UICC (Union for International Cancer Control).

Cette classification permet ensuite de classer les patients en différents stades utilisés en pratique clinique :

- Stades I et II : cancers localisés,
- Stades III : cancers localement avancés,
- Stades IV : cancers disséminés.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b, tout N	M1c, tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Table 4 : Stadification selon la 8ème édition de la classification TNM.

3) Prise en charge thérapeutique des CBNPC

La stratégie thérapeutique tient compte du stade de la maladie, de l'âge du patient, de ses comorbidités, de son état général (indice de performance ECOG), de l'histologie de la tumeur.

Valeur (ECOG)	
0	Activité normale (peut réaliser un travail)
1	Symptomatique mais quasiment ambulatoire
2	Alité mais moins de 50% de la journée
3	Alité plus de 50% de la journée, mais pas en permanence
4	Grabataire

Table 5 : Indice de performance ECOG

Elle dépend également de la présence d'altérations moléculaires (mutation activatrice du gène EGFR, mutation du gène BRAF, réarrangements des gènes ALK et ROS1) et du niveau d'expression du PD-L1 (Programmed cell death-ligand 1) au niveau de la tumeur.

– Stades I et II cliniques : cancers localisés

Cas des patients opérables :

Le traitement consiste en une chirurgie d'exérèse complète, associée à un curage ganglionnaire. Une chimiothérapie pré-opératoire peut être discutée pour certains patients. En post-opératoire, une chimiothérapie est recommandée pour les stades pII et pIII, si l'état du patient le permet, et une radiothérapie médiastinale est possible dans les stades IIIA, N2.

En cas d'exérèse incomplète, un traitement complémentaire par chirurgie ou radiothérapie est possible en cas de résidus microscopiques. Si le résidu est macroscopique une association chimio-radiothérapie est indiquée, comme dans les cancers localement avancés.

Cas des patients non opérables (comorbidités, état général altéré, exploration fonctionnelle respiratoire médiocre) :

Ces patients peuvent bénéficier d'une radiothérapie à visée curative, si possible en conditions stéréotaxiques, voire d'une ablation thermique si la tumeur mesure moins de 3 cm.

– Stades III : cancers localement avancés

Cas des stades IIIA résécables :

Ces patients sont pris en charge chirurgicalement avec une chimiothérapie en situation néo-adjuvante ou adjuvante. La chimiothérapie comprend du cisplatine, ou un doublet contenant du carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine.

Une radiothérapie post-opératoire peut être discutée.

Cas des stades IIIA non résécables (ou patients non opérables), IIIB et IIIC :

Le traitement consiste en une association de chimiothérapie (doublet contenant un sel de platine) et de radiothérapie.

Cette association se fait de manière concomitante chez les patients de moins de 70 ans (voire 70-75 ans), sans comorbidité, présentant un état général conservé (PS0-1), et de façon séquentielle dans le cas contraire.

Après cette phase de radio-chimiothérapie un traitement par durvalumab peut être introduit pendant 12 mois, en l'absence de progression ou de contre-indication, si la tumeur exprime le PD-L1 (PD-L1 $\geq$ 1%).

– *Stades IV : cancers métastatiques*

Il existe de multiples protocoles de traitement (chimiothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées, seules ou en association), en fonction de l'âge, de l'indice de performance (PS), des altérations moléculaires et de l'expression du PD-L1 par la tumeur. Nous verrons plus loin différents schémas thérapeutiques comprenant une immunothérapie.

II. Immunothérapie dans le cancer bronchopulmonaire

1) Rappels d'immuno-oncologie

a) Immunité anti tumorale

Le système immunitaire a pour mission de défendre l'organisme contre des agents pathogènes (virus, bactéries), et d'éliminer les cellules vieillissantes ou endommagées, comme les cellules cancéreuses.

Trois phases de l'immunité anti-tumorale ont été décrites dans la littérature (6): une phase d'élimination, un état d'équilibre et une phase d'échappement. Cette théorie des trois E permet d'expliquer le concept d'immunorésistance des tumeurs se développant chez des sujets immunocompétents.

➤ ***Elimination :***

Les cellules tumorales sont reconnues et détruites par les cellules de l'immunité innée et adaptative (ou spécifique).

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme et fait notamment intervenir les macrophages, les cellules dendritiques, les polynucléaires et les cellules NK (Natural Killer). La réaction inflammatoire induite par la présence de cellules cancéreuses, va entraîner la production de différentes molécules (anti-prolifératives, pro-apoptotiques, angiostatiques).

Elle va également déclencher la réponse immunitaire spécifique en recrutant et en activant les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques.

➤ ***Equilibre ou immunoediting***

Il s'agit d'un état d'équilibre entre les cellules immunitaires et les cellules tumorales, pouvant durer plusieurs années, et pendant lequel se produit une sélection des clones tumoraux les plus résistants.

➤ *Echappement*

Pendant cette phase, les cellules tumorales ayant échappé au système immunitaire se mettent à proliférer et forment une tumeur cliniquement détectable.

b) Mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire

De multiples mécanismes de résistance ont été décrits et peuvent être mis en jeu par les cellules tumorales afin d'échapper aux réponses immunitaires innées et adaptatives :

- perte de l'expression d'antigènes ou de ligands par les cellules tumorales, empêchant leur reconnaissance par les cellules du système immunitaire,
- perte des molécules d'adhérence ou expression de molécules anti-adhérentes, empêchant l'interaction avec les cellules du système immunitaire,
- expression de signaux anti-apoptotiques leur permettant de résister aux signaux de mort cellulaire,
- sécrétion par la tumeur ou le micro-environnement tumoral de cytokines immunosuppressives comme le TGF β qui inhibe l'activation des cellules NK,
- activation de cellules immunosuppressives comme les lymphocytes T régulateurs,
- surexpression de ligands interagissant avec des ligands inhibiteurs des lymphocytes T, comme PD-L1.

2) Points de contrôle immunitaires : cas de la voie PD-1/PD-L1

La réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T requiert plusieurs étapes consécutives, contrôlées par différents signaux activateurs ou inhibiteurs. Ces signaux passent par des récepteurs appelés points de contrôle immunitaires (ou checkpoints immunitaires), pouvant amplifier ou au contraire freiner la réponse.

Dans des conditions physiologiques, les voies de rétrocontrôle négatif permettent d'éviter une réponse excessive du système immunitaire, qui serait délétère pour les tissus sains. La voie de signalisation de PD-1 (Programmed cell Death-1) en est un exemple.

Le récepteur PD-1 est exprimé par les lymphocytes T. Ses ligands PD-L1 (Programmed cell Death Ligand-1) ou PD-L2 sont exprimés par différents types cellulaires au sein des tissus périphériques (cellules stromales, macrophages, cellules

tumorales...). L'interaction du PD-1 avec son ligand inhibe l'activation lymphocytaire et la sécrétion de cytokines.

Cette régulation est néfaste en cas de réponse anti-tumorale. En effet, les cellules tumorales peuvent surexprimer PD-L1 de manière constitutive, ou en réponse à des facteurs pro-inflammatoires, comme l'interféron beta. L'interaction de ce ligand avec le récepteur PD-1 du lymphocyte T leur permet d'échapper à l'action cytotoxique des lymphocytes T CD8. De plus, le récepteur PD-1 étant fortement exprimé par les lymphocytes T régulateurs, il peut entraîner leur prolifération en présence de son ligand et participer à l'échappement tumoral. L'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales est donc un important facteur dans la résistance de la tumeur au système immunitaire.

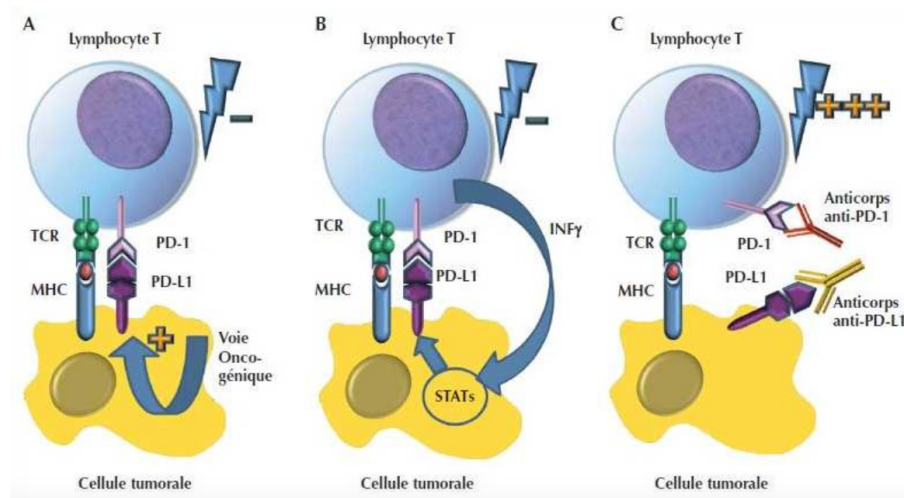


Figure 1 : Mécanismes d'expression de PD-L1 et d'action des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 (8).

A. Résistance constitutive au système immunitaire par surexpression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale

B. Résistance acquise au système immunitaire : expression de PD-L1 par la cellule tumorale induite par des signaux inflammatoires (IFN β)

C. Blocage du récepteur PD-1 ou de son ligand par les anticorps, empêchant l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1

3) Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans les CBNPC : Anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1

Le principe de l'immunothérapie consiste à restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale. Nous avons vu que la cellule tumorale était capable d'échapper à cette réponse en utilisant la voie PD-1/PD-L1. Des anticorps monoclonaux ciblant soit PD-1, soit son ligand PD-L1, ont donc été développés et permettent de lever la régulation négative du point de contrôle PD-1.

Leur prescription est notamment conditionnée par la quantification du niveau d'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales. Une recherche systématique du niveau d'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales est donc indiquée pour les stades IIIA non résécables à IV.

Le tableau ci-après résume d'importants essais cliniques ayant montré une amélioration du pronostic des patients suivis pour un cancer bronchique en terme de survie globale et de survie sans progression, après introduction d'une immunothérapie. Ils ont permis d'aboutir aux recommandations exposées au paragraphe suivant.

Essai, référence	Molécules	Phase de l'étude	Histologie/Stade	PS	Statut PD-L1	OS HR, p-value	PFS HR, p-value
Checkmate 017, (11)	Nivolumab VS Docetaxel, 2ème ligne de traitement (ou >)	III	CBNPC épidermoïde, stades IIIB-IV	0-1	Large (analyse en sous-groupes)	0,59 p = 0,0002	0,62 p < 0,0004
Checkmate 057, (12)	Nivolumab VS Docetaxel, 2ème ligne (ou >)	III	CBNPC non épidermoïde, stades IIIB-IV	0-1	Large (analyse en sous-groupes)	0,73 p = 0,0015	0,92 p = 0,3932
Keynote 010, (18)	Pembrolizumab 2mg/kg (A) ou 10 mg/kg (B) VS Docetaxel, 2ème ligne (ou >)	II/III	CBNPC, stades IIIB-IV	0-1	$\geq 1 \%$	0,71 (A) p = 0,0008 0,61 (B) p < 0,0001	si PD-L1 $\geq 50\%$ 0,59 (A et B) p < 0,0001
Keynote 024, (19, 20)	Pembrolizumab VS doublet de chimiothérapie à base de platine, 1ère ligne	III	CBNPC, stade IV	0-1	$\geq 50 \%$	0,60 p = 0,005	0,50 p < 0,001
Keynote 407, (22)	Pembrolizumab + chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel) VS Placebo + chimiothérapie 1ère ligne	III	CBNPC épidermoïde, stade IV	0-1	Large (< 1 % VS $\geq 1 \%$)	0,64 p < 0,001	0,56 p < 0,001
Keynote 042, (21)	Pembrolizumab VS doublet de chimiothérapie à base de platine, 1ère ligne	III	CBNPC, stades III-IV	0-1	$\geq 1 \%$	0,81 p = 0,001	0,69 p = 0,0003 (si PD-L1 $\geq 50 \%$)

Essai, référence	Molécules	Phase de l'étude	Histologie/Stade	PS	Statut PD-L1	OS HR, p-value	PFS HR, p-value
Keynote 189, (23)	Pembrolizumab + chimiothérapie (sel de platine + pemetrexed) VS placebo + chimiothérapie, 1ère ligne	III	CBNPC non épidermoïde, stade IV	0-1	Large (analyse en sous- groupes)	0,49 p < 0,001	0,52 p < 0,001
Impower130, (25)	Atezolizumab + carboplatine + nab- paclitaxel VS chimiothérapie seule, 1ère ligne	III	CBNPC non épidermoïde, stade IV	0-1	Large (analyse en sous- groupes)	0,79 p = 0,033	0,64 p < 0,0001
IMpower 150, (26)	atezolizumab + carboplatine/paclitaxel avec ou sans bevacizumab VS bevacizumab + carboplatine/paclitaxel, 1ère ligne	III	CBNPC non épidermoïde, Stade IV	0-1	Large (analyse en sous- groupes)	0,78 p = 0,0164	0,62 p < 0,0001
Essai OAK, (28)	Atezolizumab VS Docetaxel, 2ème ou 3ème ligne	III	CBNPC, stades IIIB-IV	0-1	Large (analyse en sous-groupes)	0,73 p = 0,0003	0,95
Essai PACIFIC, (29)	Durvalumab VS placebo après chimiothérapie à base de platine concomitante à une radiothérapie	III	CBNPC, stade III non opérable	0-1	Large (analyse en sous-groupes)	0,68 p = 0,00251	0,52 p < 0,0001

Table 6 : Résumé des essais cliniques évaluant l'immunothérapie dans le cancer du poumon.

a) Place des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC

Anticorps anti PD-1 :

- Nivolumab (OPDIVO)

Le Nivolumab est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (11,12).

- Pembrolizumab (KEYTRUDA)

Il a obtenu l'AMM :

- en 1^{ère} ligne de traitement

→ en monothérapie chez les adultes atteints d'un CBNPC métastatique et dont la tumeur exprime le PD-L1 à un taux $\geq 50\%$, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK (19, 20, 21),

→ en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine chez les adultes atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde, sans mutation d'EGFR ou d'ALK (23),

→ en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel chez les adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (22).

- en 2^{ème} ligne de traitement

→ en monothérapie dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques exprimant PD-L1 à un taux $\geq 1\%$, ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, et ayant déjà reçu une thérapie ciblée en cas de mutation d'EGFR ou d'ALK (18).

Anticorps anti PD-L1 :

- Atezolizumab (TECENTRIQ)

Il est indiqué :

- en 1^{ère} ligne de traitement

→ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, chez les adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique (26).

→ en association au nab-paclitaxel et carboplatine, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (25).

Chez les patients avec EGFR muté ou un réarrangement du gène ALK, l'atezolizumab est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.

- en 2^{ème} ligne de traitement

→ en monothérapie en 2^{ème} ligne du CBNPC localement avancé/métastatique (28).

– Durvalumab (IMFINZI)

Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 à un taux $\geq 1\%$ et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine (29).

b) Effets indésirables des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1

Les études résumées dans la table 6 montrent que l'immunothérapie est mieux tolérée que la chimiothérapie mais elle entraîne une stimulation du système immunitaire, ce qui est à l'origine de nouveaux effets indésirables qui peuvent toucher l'ensemble de l'organisme. Les plus fréquents sont :

- endocriniens : dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, diabète,
- cutanés : prurit, éruption cutanée,
- digestifs: diarrhée, colite, pancréatite, gastrite,
- hépatiques : perturbation du bilan hépatique, hépatite,
- pulmonaires : dyspnée, pneumopathie interstitielle ou inflammatoire,
- rénaux : insuffisance rénale, néphropathie tubulo-interstitielle.

Chapitre 2 : TEP/TDM et son rôle dans le CBNPC

I. Principe de l'imagerie TEP/TDM

1) Généralités

La tomographie à émission de positons (TEP) au 18F-Fluorodéoxyglucose (18F-FDG) est un examen d'imagerie fonctionnelle non invasif utilisé en routine, principalement en cancérologie. Il s'agit d'une imagerie multi-modalité, associant un système de détection par tomographie à émission de positons, et un tomodensimètre à rayon X (TDM) qui permet d'obtenir des images anatomiques et fonctionnelles fusionnées. Elle permet de visualiser la distribution spatiale d'un radiotraceur injecté dans l'organisme.

Les radiotraceurs TEP sont constitués d'une molécule vectrice ciblant un métabolisme d'intérêt, marquée par un isotope radioactif, émetteur de positons, permettant de localiser l'accumulation du vecteur au sein de l'organisme.

Le radiopharmaceutique le plus couramment utilisé en pratique clinique est le fluorodéoxyglucose, analogue du glucose, marqué au fluor 18 (18F-FDG), dont la période physique est de 110 minutes. Il permet d'étudier le métabolisme glucidique et donc de distinguer les cellules tumorales des autres tissus. En effet, celles-ci présentent un hypermétabolisme glycolytique et une majoration du transport intra-cellulaire de glucose.

Cet hypermétabolisme n'est cependant pas spécifique des cellules tumorales. Les leucocytes activés en cas d'infection ou d'inflammation peuvent aussi être le siège d'une hypercaptation du 18F-FDG.

2) Fonctionnement

Le principe de base de la TEP est de mesurer in vivo le lieu de désintégration du radiotraceur administré. En effet, le positon émis par l'isotope radioactif interagit avec un électron du milieu et va s'annihiler en deux photons gamma de 511 keV chacun, émis simultanément à 180° (à 0,25° près).

Plusieurs anneaux de détecteurs placés autour du patient permettent de détecter ces deux photons et d'estimer le lieu de la désintégration. Certains paramètres permettent d'optimiser cette détection en coïncidence (nombre, nature et géométrie des cristaux détecteurs...).

L'étape suivante, appelée la reconstruction tomographique, permet de passer de ce système de détection à une distribution 3D de l'activité mesurée au moyen d'algorithmes mathématiques.

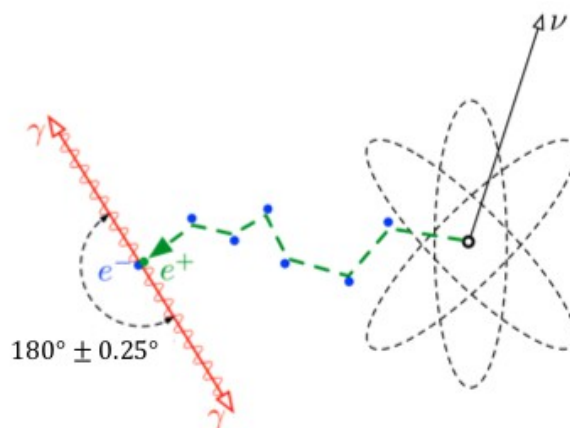


Figure 2 : Représentation de la réaction d'annihilation (source : EJNMMI Physics 2016).

γ : photon de 511 keV, ν : neutrino, e^+ : positron, e^- : électron

3) Indications de la TEP/TDM au FDG dans le cancer bronchique non à petites cellules

Des recommandations sur les bonnes pratiques de l'utilisation de la TEP/TDM en cancérologie ont été publiées en 2018. Elles ont reçu le label de l'HAS (Haute Autorité de Santé) et de l'INCa (Institut National du Cancer).

Le tableau suivant résume les indications retenues pour le cancer bronchique non à petites cellules :

Recommandée	- Caractérisation d'un nodule pulmonaire solide de taille ≥ 8 mm. - Bilan d'extension initial en l'absence de localisation à distance avérée. - Suspicion de récurrence.
Peut être proposée	- Caractérisation du volume tumoral à irradier (notamment en cas d'atélectasie). - Evaluation de la réponse thérapeutique. - Diagnostic différentiel entre récurrence, maladie résiduelle et fibrose post-radique.
Sur avis d'expert	- Bilan d'extension initial des patients oligométastatiques éligibles à un traitement curatif.

Table 7 : Indications de la TEP/TDM au FDG dans le cancer pulmonaire non à petites cellules selon la SFMN, l'HAS et l'INCa.

II. Analyse en TEP

1) Analyse qualitative

L'analyse qualitative d'un examen TEP est basée sur une interprétation visuelle de la différence de contraste entre la lésion et les tissus sains avoisinants.

L'échelle de Deauville utilisée pour caractériser la réponse thérapeutique dans les lymphomes repose sur ce principe :

Score 1	Absence de fixation
Score 2	Fixation < médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais $\leq$ foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Fixation >> foie et/ou nouvelles lésions

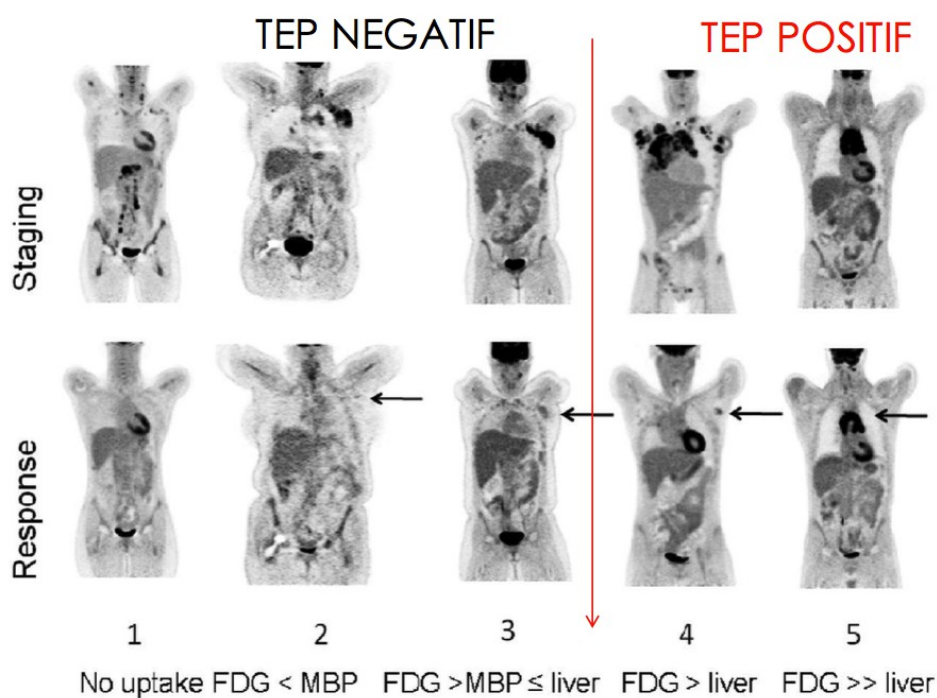


Figure 3 : Coupes coronales de 5 patients, avant et après traitement, extraites de (30).

Les niveaux de fixation des sites atteints initialement (flèches) sont classés selon Deauville. MBP correspond au bruit de fond médiastinal.

Ce type d'analyse est toutefois subjectif et considéré comme peu reproductible dans le suivi thérapeutique des cancers solides. L'étude de paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs est dans ce cas une alternative.

2) Analyse semi-quantitative : SUV

a) Définition

L'image TEP est le reflet de la concentration du radiotraceur dans l'organisme. La fixation du traceur dans les tissus dépend de nombreux facteurs dont la dose injectée et le poids du patient. Le SUV_{BW} (ou Standardized Uptake Value Body Weight) est largement utilisé en pratique clinique et est une manière simple de normaliser la fixation mesurée. Il se définit ainsi :

$$SUV_{BW} = \frac{\text{Concentration d'activité } \left(\frac{\text{kBq}}{\text{mL}} \right)}{\text{Activité injectée (kBq) / Poids du patient (g)}}$$

Il est le plus souvent donné sans dimension, en faisant l'hypothèse que la masse volumique du patient est égale à celle de l'eau (1 g.mL^{-1}). On assimile alors le poids du patient à son volume en millilitres.

Il existe plusieurs manières de définir le SUV en fonction du volume d'intérêt (VOI) choisi pour représenter la concentration d'activité :

- SUV_{max} : il correspond à la valeur du pixel ayant l'activité la plus élevée,
- SUV_{moyen} : il correspond au SUV moyen dans une région d'intérêt tracée manuellement,
- SUV_{peak} : moyenne de la concentration d'activité dans une sphère de 1 cm^3 centrée sur le pixel ayant l'activité maximale,
- $SUV_{m40\%}$: il correspond au SUV moyen dans une région tracée automatiquement à 40% de la valeur maximale,
- etc...

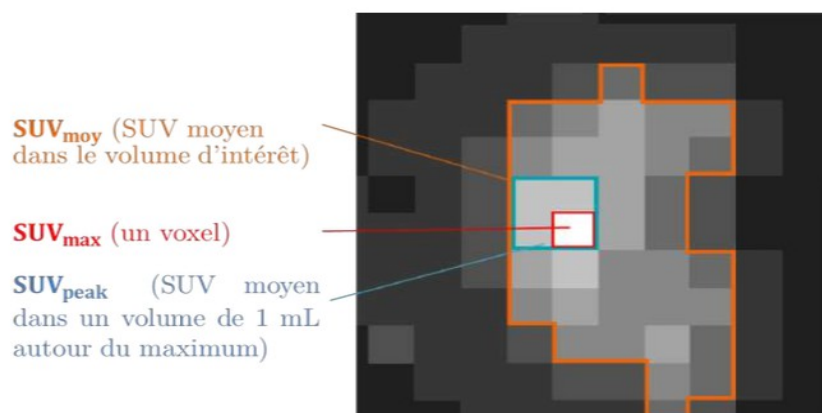


Figure 4 : Représentation de dérivés du SUV.

D'autres expressions mathématiques du SUV ont également été développées afin de mieux refléter la distribution physiologique du traceur :

- SUV_{BSA} (Body surface area) : Elle est calculée en remplaçant le poids du patient par sa surface corporelle.
- SUL ou SUV_{LBM} (Lean Body Mass) : Dans ce cas le poids du patient est remplacé par sa masse maigre en grammes. Il existe plusieurs formules pour la calculer.

b) Facteurs influençant la mesure du SUV

De nombreux facteurs peuvent influencer la mesure du SUV :

- l'activité injectée de radiotraceur,
- le délai entre l'injection et l'acquisition,
- la glycémie du patient au moment de l'injection
- l'état de repos,
- les mouvements respiratoires,
- le protocole d'acquisition,
- la méthode de reconstruction ...

Les examens TEP/TDM effectués dans le cadre du suivi thérapeutique de cancers doivent donc être réalisés dans des conditions standardisées. Celles-ci seront abordées plus loin dans le chapitre 3.

3) Radiomique

a) Problématique

L'imagerie tend à jouer un rôle de plus en plus important dans la personnalisation du traitement. La stratégie thérapeutique tient compte des données anatomopathologiques obtenues lors de biopsies. Or du fait de l'hétérogénéité spatiale et temporelle des tumeurs les anomalies présentées par les cellules cancéreuses ne sont pas toujours présentes dans toute la tumeur, et peuvent ne pas être détectées par une biopsie unique. Les images médicales ont l'avantage d'être faciles à répéter dans le temps, non invasives et de fournir des données anatomiques et fonctionnelles concernant l'ensemble de la tumeur, du micro-environnement tumoral mais aussi des foyers tumoraux à distance.

Il a été décrit que les caractéristiques tumorales (cliniques, cellulaires, génomiques) avaient un retentissement phénotypique en imagerie (31). C'est dans ce contexte que le concept de la radiomique s'est développé. Il s'agit d'une analyse

quantitative nécessitant l'extraction de nombreuses données numériques des images acquises à partir de différentes modalités (TDM, IRM, TEP) dans le but d'obtenir des biomarqueurs diagnostiques, prédictifs et pronostiques qui permettraient d'améliorer la prise en charge des patients suivis en oncologie. L'analyse des paramètres radiomiques peut être combinée à celle d'autres données (cliniques, histologiques, génomiques) afin de développer des modèles prédictifs ou pronostiques.

b) Méthodologie

➤ Principe général

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'élaboration des modèles basés sur les paramètres quantitatifs extraits des images médicales (32, 33, 34, 35) :

- 1- Acquisition des images,
- 2- Segmentation de la tumeur,
- 3- Prétraitement des images,
- 4- Extraction des paramètres radiomiques,
- 5- Analyses statistiques et élaboration de modèles diagnostiques, prédictifs ou pronostiques.

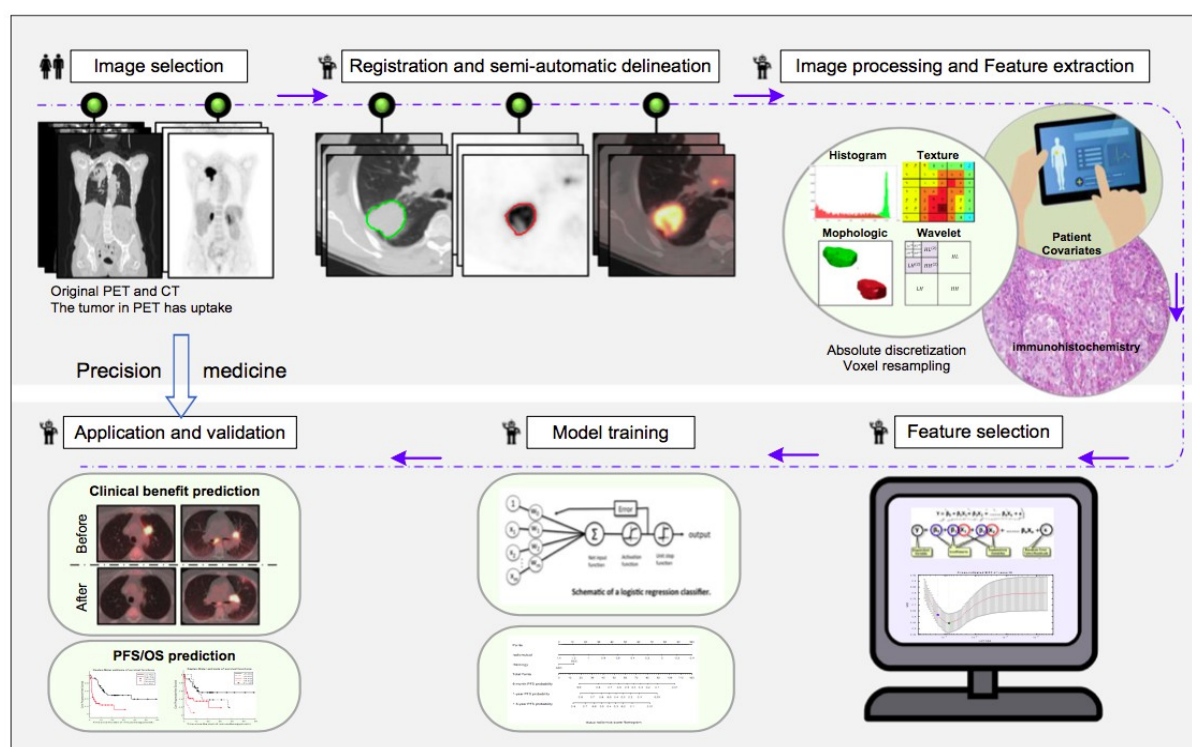


Figure 5 : Les différentes étapes en radiomique, extraite de (93).

Une standardisation des méthodes est nécessaire car de nombreux paramètres peuvent avoir un impact sur le calcul des caractéristiques radiomiques comme le choix de la méthode de reconstruction des images, de la méthode de segmentation, des mouvements respiratoires, les tumeurs de petites tailles, etc...

Cas particulier : Delta radiomiques

La plupart des études sont basées sur des paramètres radiomiques extraits d'un seul examen, le plus souvent pré-thérapeutique. Les delta-radiomiques évaluent l'évolution temporelle de ces paramètres entre plusieurs examens réalisés au cours du suivi du patient.

➤ Segmentation des tumeurs

La délinéation de la région à analyser peut se faire de différentes manières :

- **segmentation manuelle**, nécessitant un temps humain important et moins reproductible,
- **segmentation semi-automatique**, où l'opérateur intervient sur la définition des contours définis par un logiciel,
- **segmentation automatique**, grâce à des logiciels détectant automatiquement les contours de la lésion.

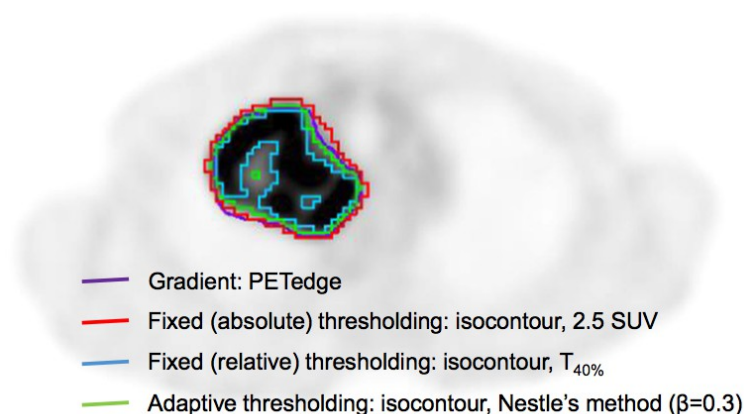


Figure 6 : Segmentation tumorale en utilisant différentes méthodes de délinéation, image extraite de (35). (méthode du gradient, seuillage fixe avec $SUV > 2,5$ ou $> 40\%$ de SUV_{max} , seuillage adaptatif avec la méthode de Nestle)

La méthode FLAB (Fuzzy Locally Adaptative Bayesian) est une méthode automatique basée sur un algorithme mathématique. Elle est décrite comme robuste, moins sensible à la qualité des images acquises et plus juste pour la délinéation des lésions de petite taille (37, 38). C'est pourquoi nous avons choisi de l'utiliser dans notre étude.

c) Mesure de l'hétérogénéité tumorale

L'hétérogénéité tumorale serait associée à un mauvais pronostic et une résistance aux traitements systémiques (39). C'est pourquoi différents paramètres ont été proposés. Il s'agit des caractéristiques de forme et statistiques. Ces dernières sont

classées en statistiques du 1^{er} ordre, du 2^{ème} ordre et supérieur. Un voxel correspond à un pixel en trois dimensions.

Ainsi les paramètres du 1^{er} ordre étudient les voxels de manière individuelle et ne prennent pas en compte leur distribution spatiale les uns par rapport aux autres. Les caractéristiques du 2^{ème} ordre et supérieur décrivent respectivement les relations entre les éléments voisins 2 à 2 ou plus.

➤ **Caractéristiques statistiques de forme**

Ces paramètres permettent de décrire la géométrie de la tumeur segmentée (forme, volume, surface).

En voici quelques exemples :

- **sphéricité** : elle mesure le caractère circulaire de la tumeur,
- **solidité** : elle mesure la convexité de la tumeur, il s'agit de la proportion de voxels de l'objet contenue dans une enveloppe convexe ajustée au volume de la tumeur,
- **ampleur ou étendue** : similaire à la solidité, elle correspond à la proportion de voxels de l'objet contenue dans un parallélépipède ajusté au volume de la tumeur,
- **nombre d'Euler** : il correspond à la différence entre le nombre de voxels connexes de la tumeur et le nombre de trous symbolisés par les régions moins fixantes.

➤ **Caractéristiques statistiques du 1^{er} ordre**

– *Caractéristiques dérivées du SUV et volume tumoral*

Il est possible d'extraire différents paramètres décrivant l'intensité des voxels au sein d'un volume d'intérêt :

- SUV_{max} ,
- SUV_{moyen} ,
- SUV_{peak} ,
- MTV (volume métabolique tumoral), correspondant au volume obtenu par segmentation, selon l'une des différentes méthodes décrites précédemment,
- TLG (Total Lesion Glycolysis ou Glycolyse totale de la lésion), correspondant au produit du SUV moyen d'un VOI par le MTV.

– ***Histogramme de fréquence des intensités et histogramme intensité-volume***

L'histogramme d'intensité est représentatif de la distribution des valeurs de SUV dans le volume segmenté. Il faut au préalable ré-échantillonner les niveaux de fixation de FDG, en regroupant les valeurs de SUV en intervalles.

Plusieurs caractéristiques peuvent être calculées à partir de ces histogrammes :

- ***l'intensité moyenne*** : centre de la distribution,
- ***la variance*** ou dispersion des valeurs autour de la moyenne,
- ***l'énergie***, qui traduit l'uniformité de l'histogramme,
- ***l'entropie***, qui définit le désordre dans le volume d'intérêt,
- ***le kurtosis***, qui correspond à l'aplatissement de l'histogramme,
- ***l'asymétrie*** de l'histogramme (ou ***skewness***) vers la gauche (« negative skew ») ou vers la droite (« positive skew ») par rapport à une distribution gaussienne,

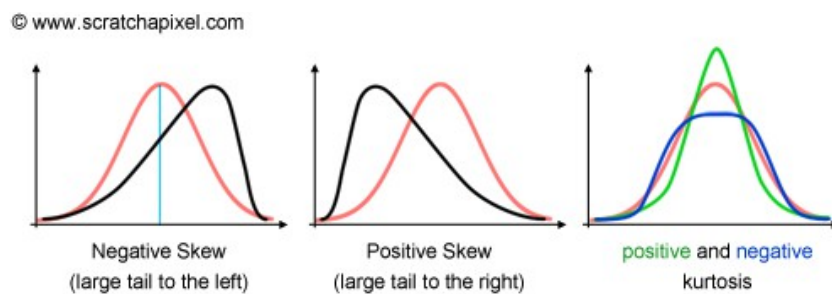


Figure 7 : Illustration des paramètres skewness et kurtosis.

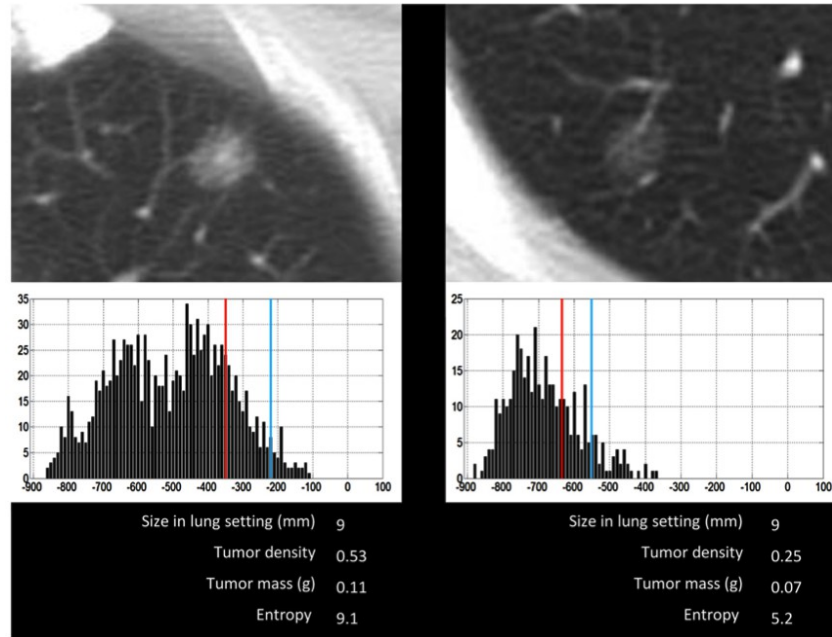


Figure 8 : Analyse d'histogrammes d'intensité (niveaux de gris) d'opacités en verre dépoli, extraite de (33).

L'entropie et les paramètres TDM extraits au 75^{ème} percentile (ligne verticale rouge) ont permis d'identifier un adénocarcinome invasif (à gauche) et un adénocarcinome in situ (à droite).

L'Histogramme Intensité-Volume représente quant à lui la distribution d'activité dans la tumeur en traçant le pourcentage du volume segmenté total (en ordonnée) dont le SUV est au moins égal à une valeur donnée en pourcentage du SUV_{max} (en abscisse).

➤ **Caractéristiques statistiques du 2^{ème} ordre et supérieur : paramètres de texture**

La texture d'une image correspond à la représentation mathématique de l'aspect visuel d'une surface, et permet d'exprimer la fréquence de répétition d'un motif ou l'homogénéité des intensités.

Quatre principales matrices de texture, regroupant chacune plusieurs paramètres, ont été proposées dans la littérature :

- **La matrice de cooccurrence (Gray Level Cooccurrence Matrix (GLCM)) :** elles permettent de calculer les paramètres du 2^{ème} ordre qui décrivent les relations d'intensité entre les couples de voxels voisins.
- **La matrice de différence des niveaux de gris (Gray Level Difference Matrix (GLDM)) :** elle caractérise les différences d'intensité entre voxels voisins à partir de caractéristiques d'ordre supérieur à la matrice précédente.

- **La matrice des longueurs de plages homogènes (Gray Level Run Length Matrix (GLRLM))** : elles décrivent la longueur des plages de même intensité dans une direction donnée.
- **La matrice des longueurs de zones homogènes (Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM))** : elle donne la longueur des zones ayant la même intensité dans toutes les directions simultanément.

Matrices	Paramètres de texture
Matrice de cooccurrence (GLCM)	Variance, Energie, Entropie, Corrélation, Dissimilarité, Contraste, Homogénéité....
Matrice de différence des niveaux de gris (GLDM)	Coarseness, Contraste, Busyness, Strength, Complexité
Matrice des longueurs de plages homogènes (GLRLM)	Short/Long Run Emphasis (SRE, LRE), Low/High Gray Level Run Emphasis (LGLRE, HGLRE), Short/Long Run Low Gray Level Emphasis (SRLGLE, LRLGLE), Short/Long Run High Gray Level Emphasis (SRHGLE, LRHGLE), Run Percentage (RP), Grey Level Non Uniformity (GLNU), Run Length Non Uniformity (RLNU)
Matrice des longueurs de zones homogènes (GLSZM)	Short/Long Zone Emphasis (SZE, LZE), Low/High Gray Level Zone Emphasis (LGZE, HGZE), Short/Long Zone Low Gray Level Emphasis (SZLGLE, LZLGLE), Short/Long Zone High Gray Level Emphasis (SZHGLE, LZHGLE), Zone Percentage (ZP), Gray Level Non Uniformity (GLNU), Zone Length Non Uniformity (ZLNU)

Table 8 - Exemples de caractéristiques du 2ème ordre et supérieur.

III. Apport clinique des paramètres radiomiques dans le CBNPC

1) Caractérisation de nodules pulmonaires

La TEP/TDM au FDG est actuellement recommandée pour la caractérisation des nodules solides de taille ≥ 8 mm. Les deux stratégies les plus classiques consistent à comparer la captation du FDG par le nodule par rapport à l'activité du bruit de fond médiastinal et/ou à considérer le nodule comme malin si son SUV dépasse un certain

seuil, le plus souvent $SUV_{max} > 2,5$. Ces techniques sont sensibles mais peu spécifiques car il existe plusieurs causes de faux positifs, comme certaines pathologies inflammatoires et infectieuses (tuberculose, sarcoïdose, aspergillose, maladie de Wegener, ...), et de faux négatifs (adénocarcinome à contingent lépidique, tumeurs carcinoïdes...).

Plusieurs équipes ont montré que l'étude des paramètres radiomiques améliore la capacité de la TEP/TDM à discriminer les lésions bénignes, les séquelles de radiothérapie et les lésions malignes (47, 48, 49).

2) Sous-types histologiques et stratification des patients

L'identification correcte du sous-type histologique a un impact sur la stratégie thérapeutique. Les deux principaux sous-types histologiques (adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes) se distinguent par leur localisation, les altérations moléculaires et leur métabolisme. Hyun et al. (50) ont identifiés cinq paramètres prédictifs des adénocarcinomes ($AUC = 0,859$) : sexe féminin, SUV_{max} plus élevé, « Gray Level Zone Length Non Uniformity » plus haut, « Gray Level Non Uniformity for zone » plus bas, et TLG plus élevée.

Coroller et al. (51) ont quant à eux sélectionné des paramètres radiomiques extraits d'images TDM pré-thérapeutiques permettant d'identifier les patients à haut risque de développer des métastases à distance. La validation de modèles comme celui-ci, classant les patients en différents groupes à risque, pourraient permettre de sélectionner les malades nécessitant une intensification thérapeutique.

3) Survie et réponse thérapeutique

Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique et prédictive de la réponse aux traitements des paramètres extraits des images TDM et TEP/TDM chez les patients suivis pour des CBNPC.

Les dérivés du SUV sont les premiers paramètres à avoir été analysés. Lopci et al. (52) ont par exemple observé une meilleure survie dans le cas de tumeurs primitives dont le SUV_{max} et le SUV_{moyen} sont respectivement inférieurs à 11,9 et 6,4.

Les paramètres volumétriques ont également été étudiés par plusieurs équipes. Yannarates et al. (53) ont montré que la survie globale (OS) chez les patients atteints de cancers bronchiques de stades III-IV était plus longue en cas de MTV et de TLG plus bas. Le MTV était également prédictif de la survie sans progression (PFS) pour Krarup et al (54). Castello et al. (55) se sont intéressés à des patients présentant des

CBNPC stades III, traités par chimiothérapie néoadjuvante. Les valeurs des paramètres métaboliques (SUV_{max} , SUV_{moyen} , TLG, MTV) des ganglions et de la tumeur sur la TEP/TDM post-chimiothérapie étaient significativement plus basses chez les patients répondeurs, comparativement à celles de l'examen pré-thérapeutique. La variation de ces paramètres entre ces deux examens successifs était significativement différente entre les deux groupes.

Certains paramètres radiomiques en TDM et en TEP/TDM sont prédictifs de la rechute locale après une radiothérapie stéréotaxique (56, 57).

Kirienko et al. (58) ont cherché à évaluer la capacité des caractéristiques radiomiques sur la TEP/TDM pré-thérapeutique à prédire la survie sans maladie (DFS) chez des patients traités chirurgicalement. Ils ont trouvé plusieurs paramètres ayant de meilleures performances que la stadification TNM. L'équipe de Ahn et al. (59) a montré que les meilleurs paramètres pour prédire la récurrence post-opératoire étaient le contraste (différence d'intensité de voxels adjacents) et le « busyness » (importance de la variation d'intensité entre deux voxels adjacents, élevée si on passe d'un pixel blanc à un pixel noir). Le contraste était par ailleurs un biomarqueur pronostique indépendant : plus le contraste est bas, plus le pronostic est mauvais.

Cook et al. (60) ont évalué la valeur des paramètres issus de la matrice GLDM pour prédire la survie et la réponse thérapeutique après radio-chimiothérapie chez des patients suivis pour un CBNPC. Ils ont montré que la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la survie sans progression locale étaient plus courtes si la tumeur primitive présentait une valeur élevée de « coarseness ». Des valeurs élevées du contraste et de « busyness » étaient au contraire associées à une PFS plus longue. Les patients répondeurs avaient des valeurs de contraste et « busyness » plus hautes, et de « coarseness » plus basses.

Les paramètres radiomiques ont donc un rôle prometteur comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique. Dans le chapitre suivant nous allons nous intéresser à l'évaluation thérapeutique en imagerie puis plus particulièrement à la place des paramètres radiomiques dans l'évaluation des patients sous immunothérapie pour un CBNPC.

Chapitre 3 : Evaluation thérapeutique en oncologie

Introduction

L'évaluation thérapeutique en cancérologie solide repose sur la clinique (état général, score de performance, douleur), la biologie (variation des marqueurs tumoraux comme le PSA pour le cancer de la prostate) et l'imagerie.

Le but de l'imagerie morphologique et fonctionnelle est de fournir une information quantitative afin d'aider les cliniciens à évaluer l'efficacité des traitements et à choisir la prise en charge la plus adaptée pour chaque patient. L'examen réalisé avant introduction du traitement, appelé examen baseline, sert de référence pour évaluer l'éventuelle réponse thérapeutique. L'examen montrant la meilleure réponse au traitement au cours du suivi, c'est-à-dire l'examen nadir, permet de mettre en évidence la progression.

Plusieurs critères d'interprétation ont été proposés afin d'harmoniser l'évaluation des patients en cours de traitement.

I. Critères morphologiques : RECIST 1.1

L'efficacité du traitement dans les cancers solides est traditionnellement définie par une diminution du volume tumoral. Les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) sont les plus utilisés à l'heure actuelle en TDM pour apprécier la variation de la masse tumorale.

Ils consistent à identifier cinq lésions cibles sur l'examen baseline (deux maximum par organe). Elles doivent mesurer au minimum 10 mm de grand axe pour les lésions viscérales et 15 mm de petit axe pour les ganglions. Les lésions osseuses lytiques peuvent être considérées comme cibles contrairement aux lésions condensantes ou ayant bénéficié d'un traitement local. Le volume tumoral est alors estimé en effectuant la somme des plus grands diamètres des lésions cibles (SGD).

Les lésions sont considérées comme « non cibles » si elles ne respectent pas les critères de taille précédemment décrits ou si elles ne sont pas évaluables, comme les épanchements pleuraux, l'ascite, ou encore la lymphangite carcinomateuse pulmonaire. Elles sont moins fiables mais participent à l'évaluation de la réponse globale.

La variation du volume tumoral au cours du suivi permet d'apprécier la réponse thérapeutique comme suit :

	Maladie progressive	Maladie stable	Réponse partielle	Réponse complète
Lésions cibles	Nouvelles lésions non équivoques, SGD augmente de plus de 20% (et de 5mm)	Ni une progression, ni une réponse	SGD diminue d'au moins 30%	Disparition de l'ensemble des lésions, Ganglions < 10mm
Autres lésions	Progression de la taille des lésions ou apparition de nouvelles lésions	Pas de progression	Pas de progression	Disparition de l'ensemble des lésions, Ganglions < 10mm

Table 9 : Evaluation de la réponse thérapeutique selon RECIST 1.1.

Les réponses dissociées n'existent pas et sont considérées comme des progressions.

Ces critères ont plusieurs limites. Il existe une variabilité des mesures pouvant aller jusqu'à 20% entre plusieurs lecteurs. De plus, ils ne sont pas adaptés pour évaluer certains cancers (carcinome hépatocellulaire, mésothéliome pleural ...). L'efficacité de certains traitements, comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie, est également plus difficile à apprécier.

II. Critères métaboliques

1) Critères EORTC

Les variations métaboliques des lésions tumorales sous traitement précèdent les modifications anatomiques. La TEP au FDG a donc un rôle prometteur dans l'évaluation thérapeutique précoce des cancers solides.

Les premiers critères de suivi en TEP-FDG ont été élaborés en 1999 (64) par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Ils évaluent la variation du SUV normalisé par la surface corporelle totale ou SUV_{BSA}.

L'EORTC propose de classer les réponses de la manière suivante :

- **Réponse métabolique complète** : disparition complète de la fixation du FDG au sein du volume tumoral, non discernable du bruit de fond environnant,

- **Réponse métabolique partielle** : diminution d'au moins 15% du SUV après un cycle de chimiothérapie, ou d'au moins 25% après au moins deux cycles de traitement,
- **Maladie stable** : définie par exclusion (entre la réponse partielle et la progression),
- **Maladie progressive** :
 - majoration d'au moins 25% du SUV,
 - ou majoration du volume métabolique (augmentation du plus grand diamètre d'au moins 20%),
 - ou apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques.

Mais plusieurs paramètres sont mal définis. Le nombre, la taille et la nature des lésions à considérer ne sont pas spécifiés. De plus, la définition du VOI dans lequel le SUV doit être calculé n'est pas précisée clairement : il peut s'agir du SUV_{moyen} ou du SUV_{max} .

2) Critères PERCIST 1.0

Les critères PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) ont été proposés en 2009 afin d'être utilisés dans des protocoles de recherche clinique, et à plus long terme en pratique courante. Ils préconisent d'évaluer le SUV normalisé par la masse maigre du patient (SUL).

Le SUL_{peak} de la lésion la plus hypermétabolique est mesuré sur l'examen baseline. Il s'agit du SUL moyen dans une sphère de 1cm^3 placée dans la lésion. Sur les examens de suivi la mesure du SUL_{peak} est réalisée sur la lésion la plus hypermétabolique qui n'est pas forcément la même que sur l'examen pré-thérapeutique.

Il est également possible de choisir plusieurs lésions cibles (jusqu'à 5) et de calculer la somme de leurs SUL_{peak} respectifs.

On compare ensuite la variation du SUL_{peak} de la lésion cible unique (ou de la somme des SUL_{peak} des lésions cibles) entre la TEP baseline et les TEP de suivi.

Cette méthode est plus reproductible et est moins influencée par le bruit de fond environnant. Pour être applicable des seuils ont été définis afin de limiter les erreurs d'interprétation :

- La lésion cible doit mesurer plus de 1,5 cm de grand axe.
- Des valeurs seuils du bruit de fond hépatique (ou médiastinal) ont été déterminées :

Le SUL_{peak} de la lésion doit être supérieur à 1,5 fois la valeur seuil du bruit de fond hépatique (défini par le SUL_{moyen} mesuré dans une sphère de 3 cm placée dans le

foie droit) additionné à deux fois sa déviation standard. De plus le SUL_{moyen} hépatique ne doit pas varier de plus de 20% d'un examen à l'autre.

Si le foie est pathologique ou si ces critères de stabilité dans le temps ne sont pas satisfaits le bruit de fond est mesuré au niveau du médiastin (aorte ascendante).

Au total les conditions d'utilisation sont les suivantes :

$$\begin{aligned} SUL_{peak} \text{ de la tumeur} &> 1,5 \times (SUL_{moyen} \text{ hépatique}) + 2 \text{ DS} \\ &\text{ou} > 2 \times (\text{bruit de fond médiastinal}) + 2 \text{ DS} \end{aligned}$$

Les réponses sont définies ainsi :

- **Réponse métabolique complète** : disparition complète de la fixation du FDG au sein des lésions cibles, non discernable du bruit de fond avoisinant et inférieure au bruit de fond hépatique (ou médiastinal),
- **Réponse partielle** : diminution d'au moins 30% du SUL_{peak} (0,8 unité),
- **Stabilité** : ni progression ni réponse partielle,
- **Progression métabolique** :
 - augmentation d'au moins 30% (0,8 unité) du SUL_{peak} de la lésion la plus hypermétabolique par rapport à l'examen nadir, confirmée par un second examen un mois après sauf si une progression RECIST est authentifiée,
 - augmentation visible en étendue de la lésion la plus hypermétabolique (augmentation d'au moins 75% de la TLG, sans augmentation du SUL),
 - ou nouvelle(s) lésion(s).

De nombreux facteurs influencent la captation du FDG, et donc la mesure du SUV et du SUL. Un protocole d'acquisition standardisé a été mis au point afin que les examens de suivi soient comparables. Les critères de qualité suivants doivent être respectés :

- SUV normalisé par la masse maigre et donc corrigé pour le poids (SUL),
- variation du SUL_{moyen} hépatique inférieure à 20% entre les deux examens (ou 0,3 unité),
- acquisition des images réalisée entre 50 et 70 minutes après injection,
- délai variant au maximum de 15 minutes entre l'injection et l'acquisition,
- examens réalisés sur la même machine et avec le même protocole d'acquisition,
- moins de 20% de variation de la dose injectée,
- patient à jeun depuis plus de 4 h, et dont la glycémie est inférieure à 2g/L au moment de l'injection,
- délai minimum de 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie, et de 8 à 12 semaines après la fin de la radiothérapie du fait de réactions inflammatoires pouvant fausser les résultats.

Plusieurs études ont montré que les critères EORTC et PERCIST avaient des performances similaires, notamment pour la prédiction de la survie globale.

III. Cas particulier : évaluation des patients sous immunothérapie

1) Problématique

L'introduction de l'immunothérapie ces dernières années a changé la prise en charge des patients. Elle permet d'obtenir un bénéfice clinique mais la réponse n'est durable que dans 20 à 50% des cas (65). Il est donc crucial de sélectionner les malades ayant la plus grande probabilité d'y répondre.

La décision thérapeutique repose actuellement sur l'évaluation clinique, le taux de PD-L1 exprimé par les cellules tumorales et l'imagerie.

Une expression élevée du PD-L1 (ie $\geq 50\%$) est en faveur d'une meilleure réponse. La négativité de ce marqueur (ie $< 1\%$) est considérée comme prédictive d'une absence de réponse. Ces seuils apparaissent dans plusieurs études ayant aboutis aux autorisations de mise sur le marché des différentes molécules d'immunothérapie. Or environ 10% des patients dont les tumeurs n'expriment pas le PD-L1 répondent au traitement et inversement la réponse n'est pas certaine en cas d'expression élevée de ce marqueur (11, 12, 19, 20). La recherche d'autres biomarqueurs est donc importante.

Les classifications utilisées en imagerie exposées précédemment ont été développées afin d'évaluer l'effet cytotoxique de la chimiothérapie. L'immunothérapie n'agit pas de la même façon. Comme nous l'avons vu elle vise à restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale. Les délais de réponse peuvent être retardés et de nouveaux profils de réponse sont observés, rendant l'interprétation des examens plus difficile.

En effet, sous l'effet du traitement les cellules immunitaires prolifèrent et sont susceptibles d'infiltrer et de majorer la taille des lésions tumorales, mimant une progression. Cette pseudoprogession est définie par une stabilité prolongée ou une réponse obtenue après une augmentation initiale de certaines lésions et/ou l'apparition transitoire de nouvelles lésions, en l'absence d'altération clinique. Certaines pseudoprogessions peuvent néanmoins être symptomatiques.

Elle est plus fréquemment observée dans les mélanomes (jusqu'à 10% des cas) que dans les CBNPC (0 à 5%) (66). Elle est associée à un meilleur pronostic qu'une vraie progression.

Certains auteurs suggèrent que le nombre de lésions et leur taille permettraient de distinguer les progressions des pseudoprogessions. Ainsi, selon Anwar et al (67) l'apparition de plus de trois lésions infra-centimétriques, ou de plus de deux lésions supra-centimétriques serait en faveur d'une vraie progression.

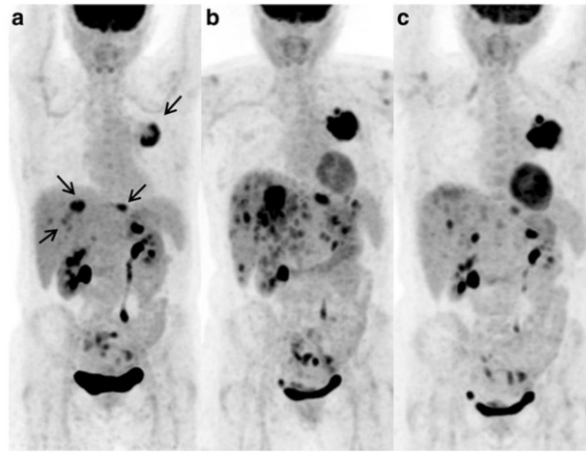


Figure 9, extraite de (68) : Pseudoprogession.

Patiente de 45 ans traitée par Nivolumab pour un cancer bronchique lymphoepithelioma-like métastatique. La TEP pré-thérapeutique (a) montre la lésion primitive pulmonaire gauche et des métastases hépatiques. TEP-1 (b) à 8 semaines de traitement (4 cycles) montre une progression non confirmée avec majoration de la lésion pulmonaire et apparition de multiples lésions hépatiques. TEP-2 après 2 cycles supplémentaires montre la disparition de la majorité des foyers hépatiques et la persistance de la volumineuse lésion pulmonaire. La patiente a rétrospectivement été considérée en pseudoprogession et elle a été reclassée en réponse métabolique partielle selon iPERCIST. Le traitement a été maintenu 7,1 mois avec une survie de 13,8 mois.

On peut également observer une réponse dissociée, caractérisée par la majoration et la diminution concomitante de différentes lésions. Une étude a rapporté une meilleure survie de ces patients comparativement aux progressions confirmées et la possibilité de maintenir un bénéfice clinique en cas de poursuite du traitement (69).

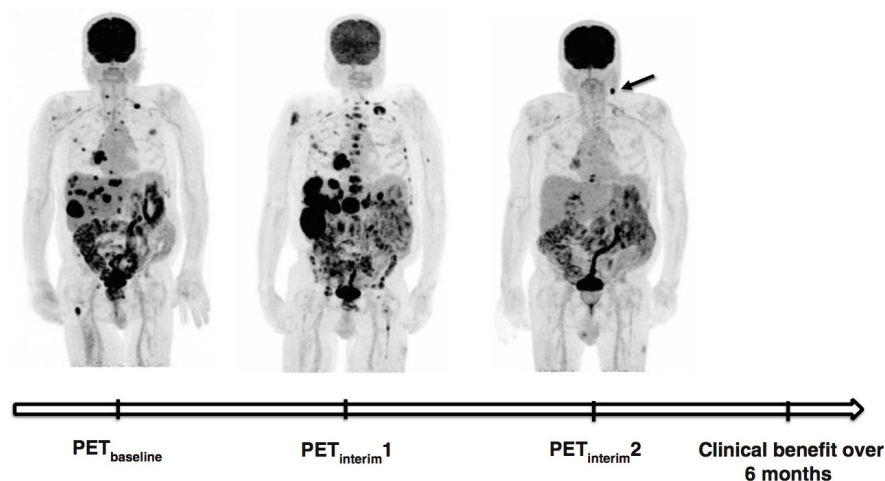


Figure 10, extraite de (70) : Réponse dissociée.

Patient de 76 en seconde ligne de traitement par nivolumab pour un cancer épidermoïde bronchique métastatique. La TEP-1 à 7 semaines (4 cycles) montre une progression des lésions hépatiques et osseuses. La TEP-2 (8 cycles) montre une réponse immune dissociée avec disparition des lésions hépatiques osseuses mais apparition de nouvelles adénopathies cervicales. Ce patient a montré un bénéfice clinique durable et était toujours sous nivolumab au dernier suivi (12 mois).

Certaines études ont montré que la poursuite de l'immunothérapie malgré une progression initiale peut dans certains cas permettre d'obtenir une réponse ou une maladie stable, sous réserve que les patients soient stables cliniquement (70, 71).

L'arrêt du traitement en se basant seulement sur les critères de progression radiologiques précédemment décrits peut donc être prématuré.

L'immunothérapie peut au contraire avoir des effets délétères chez certains patients. En effet, une diminution de la survie lors des premiers mois de traitement a été observée dans des essais cliniques comparant l'immunothérapie et la chimiothérapie. Celle-ci pourrait s'expliquer par une accélération paradoxale de la maladie sous immunothérapie (ou hyperprogression).

Cette hyperprogression survient dans 4 à 29% des cas selon les études (72). Il n'y a pas de consensus pour la définir mais plusieurs critères ont été proposés (65, 72) :

- délai avant progression < 2 mois,
- augmentation ≥ 50 % de la somme des diamètres des lésions cibles entre la TEP pré-thérapeutique et la 1^{ère} évaluation,
- augmentation de la vitesse de progression ($\geq \times 2$),
- apparition de ≥ 2 lésions dans un organe déjà atteint,
- apparition de métastases dans des organes initialement non atteints,
- altération clinique (PS ≥ 2) en < 2 mois.

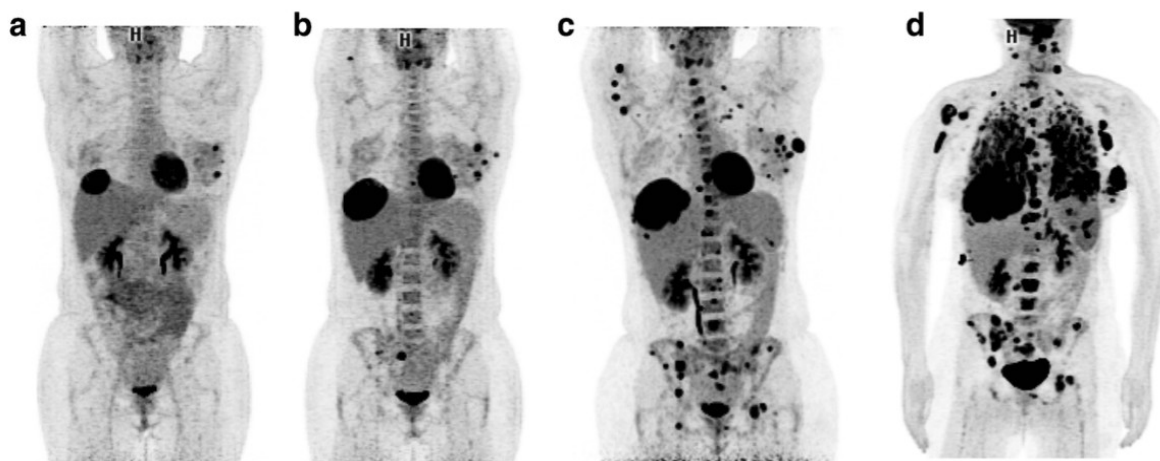


Figure 11, extraite de (73) : Maladie hyperprogressive.

Patient suivi pour un mélanome métastatique au niveau mammaire et hépatique sous nivolumab en 2^{ème} ligne. TEP pré-thérapeutique (a). TEP-1 (b) à 2 cycles : progression des lésions connues et apparition de lésions osseuses. TEP-2 (c) à 6 cycles confirme la progression. Ce cas a été classé comme une hyperprogression sous immunothérapie (d).

L'immunothérapie peut également être responsable d'effets indésirables tels que des arthrites, une pancréatite, une thyroïdite, une colite etc... Ceux-ci peuvent être visualisés sur les examens TEP et ne doivent pas être confondus avec une progression. Plusieurs études suggèrent que l'apparition de ces effets indésirables peut être liée à la réponse thérapeutique et témoigneraient de l'activation du système immunitaire. Haratani et al (75) ont étudié la relation entre les effets indésirables et l'efficacité du nivolumab dans le traitement des CBNPC. Le taux de réponse était significativement plus élevé dans le groupe des patients présentant des effets indésirables. Ils étaient également associés à une survie (globale et sans progression) plus longue. Les patients développant une thyroïdite en cours de traitement auraient une survie globale prolongée (76).

D'autres signes d'activation immunitaire ont été décrits comme par exemple l'inversion du rapport foie/rate (normal > 1).

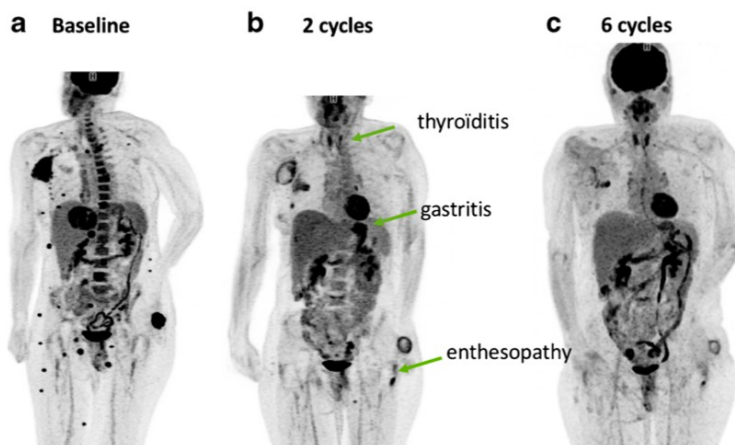


Figure 12, extraite de (73) : Traduction métabolique des effets indésirables de l'immunothérapie.
Développement d'une gastrite, d'une thyroïdite et d'une enthésopathie fémorale chez un patient sous nivolumab pour un mélanome métastatique.



Figure 13, extraite de (74) : Activation du système immunitaire.
Inversion du rapport foie/rate après 2 cycles de nivolumab et profil de pseudoprogression précédant une réponse métabolique partielle après 6 cycles de traitement.

De nouveaux critères d'évaluation ont été proposés afin d'identifier ces profils de réponse atypiques. Leur particularité est de prendre en compte le bénéfice clinique.

2) Nouvelles classifications

a) iRECIST

Cette classification reprend le principe de RECIST 1.1 avec quelques modifications. Les nouvelles lésions sont intégrées comme une catégorie à part et sont classées en nouvelles lésions cibles et non cibles. Une nouvelle catégorie de réponse a été créée : la progression non confirmée. Elle est définie comme une progression selon les critères RECIST 1.1 sur le premier examen de contrôle. Dans ce cas l'évaluation clinique du patient permet de décider si le traitement peut être poursuivi ou non. Cette progression doit être confirmée sur un nouvel examen réalisé 4 à 8 semaines plus tard. Si elle n'est pas confirmée l'évaluation antérieure n'est pas prise en compte et le patient est reclassé en répondeur ou en maladie stable.

L'intérêt de ces nouveaux critères a été souligné par Tadzait et al (69). Ils ont en effet trouvé que 11% des progressions selon RECIST 1.1 correspondaient à des profils de réponse atypiques selon iRECIST et ceux-ci avaient une survie globale plus longue.

Critères d'évaluation	RECIST 1.1	iRECIST
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions (cibles et non cibles) Ganglions < 10 mm de petit axe	Selon RECIST 1.1
Réponse partielle (RP)	Diminution $\geq 30\%$ de la masse tumorale (SPD) Pas de progression des lésions non cibles	Selon RECIST 1.1
Maladie stable (SD)	Ni RP ni PD	Selon RECIST 1.1
Progression (PD)	Augmentation $\geq 20\%$ de la SPD (et de 5 mm) Progression des lésions non cibles	Progression non confirmée (iUPD) selon RECIST 1.1 à confirmer sur un examen ≥ 4 semaines après
Nouvelle lésion	Correspond à une progression	iUPD
Progression confirmée	Non nécessaire	Progression confirmée (iCPD) Majoration de la taille des lésions cibles ou non cibles Majoration de la somme des nouvelles lésions cibles ≥ 5 mm Progression des nouvelles lésions non cibles Apparition de nouvelles lésions

Table 10 : Evaluation thérapeutique selon RECIST 1.1 et iRECIST.

b) Critères proposés pour l'évaluation en TEP/TDM

Plusieurs échelles d'évaluation ont été proposées et sont résumées dans le tableau ci-après. La plupart ont été développées pour le suivi des mélanomes sous immunothérapie sur de faibles effectifs et nécessitent d'être validées.

Les **critères *PECRIT*** (PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy) ont été proposés en 2017 par Cho et al (77). Ils combinent des critères morphologiques et métaboliques.

Les réponses complètes, partielles et la progression sont évaluées selon RECIST 1.1. En cas de maladie stable la variation du SUL_{peak} selon PERCIST permet de distinguer les patients ayant un bénéfice clinique ou non.

Les **critères *PERCMT*** (PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy) ont ensuite été développés en 2018 par Anwar et al (67). Ils évaluent le nombre total de nouvelles lésions apparues sous traitement. Les patients sont classés en deux groupes selon le bénéfice clinique.

Le groupe bénéfice clinique correspond aux patients répondeurs (réponse complète ou partielle, et stabilité). L'autre groupe correspond aux patients ayant progressé.

Les critères de progression sont les suivants :

- ≥ 4 nouvelles lésions de moins de 1 cm,
- ou ≥ 3 nouvelles lésions de plus de 1 cm,
- ou ≥ 2 lésions de plus de 1,5 cm.

Les diamètres mesurés correspondent à la partie fonctionnelle de la tumeur en TEP.

Les **critères *imPERCIST 5*** (immunotherapy modified PERCIST) ont été mis au point par Ito et al (78) en 2019. Ils évaluent la variation de la somme du SUV_{peak} de 5 lésions cibles. Contrairement à PERCIST une nouvelle lésion ne définit pas une progression. Celle-ci est incorporée aux 5 lésions cibles.

Les **critères *iPERCIST*** (immune PERCIST) proposés par Goldfarb et al (68) en 2019 ont intégré la nécessité de confirmer la progression, de la même façon que l'échelle iRECIST. Les différentes catégories de réponse sont définies selon les critères PERCIST.

Ils ont montré qu'elle entraînait une reclassification du statut de la réponse dans 39% des cas comparativement à iRECIST. Elle est plus performante pour identifier les réponses partielles. Les durées de survie globale sont significativement plus longues chez les patients répondeurs selon iPERCIST.

Critères d'évaluation	PERCIST 1.0	PECRIT	PERCINT	imPERCIST5	iPERCIST
Réponse métabolique complète	Disparition de toutes les lésions hypermétaboliques	Selon RECIST 1.1	Selon PERCIST	Selon PERCIST	Selon PERCIST
Réponse métabolique partielle	Diminution ($\geq 30\%$ et 0,8 unité) du SULpeak de la lésion cible la plus intense	Selon RECIST 1.1	Disparition de lésions hypermétaboliques pré-existantes Pas de nouvelles lésions	Diminution $\geq 30\%$ (et 0,8 unité) de la somme des SULpeak des 5 lésions cibles	Selon PERCIST
Maladie stable	Ni réponse ni progression	Selon RECIST 1.1 Evaluation de la variation du SULpeak de la lésion la plus fixante : > 15,5% : prédit un bénéfice clinique $\leq 15,5\%$: pas de bénéfice clinique	Ni réponse ni progression	Ni réponse ni progression	Selon PERCIST
Progression métabolique	Augmentation ($\geq 30\%$ ou 0,8 unité) du SULpeak Apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques	Selon RECIST 1.1	≥ 4 nouvelles lésions < 1 cm ou ≥ 3 nouvelles lésions > 1cm ou ≥ 2 nouvelles lésions > 1,5 cm (diamètre fonctionnel)	Augmentation > 30% (et 0,8 unité) de la somme des SULpeak des 5 lésions cibles	Augmentation $\geq 30\%$ du SULpeak de la lésion cible ou nouvelles lésions : progression métabolique non confirmée (UPMD)
Confirmation de la progression	Non nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire	Sur un TEP 4-8 semaines plus tard : progression métabolique confirmée (CPMD)

Table 11 : Résumé des critères proposés dans la littérature afin d'évaluer la réponse à l'immunothérapie en TEP au FDG.

3) Rôle de la TEP au FDG dans le suivi des CBNPC sous immunothérapie : état actuel des connaissances

La TEP au FDG est utilisée en pratique courante pour le diagnostic et le suivi des cancers bronchiques mais il existe encore peu de données quant à son rôle dans l'évaluation de ces patients sous immunothérapie.

L'expression de PD-L1 était jusqu'à présent un critère important dans le choix de la stratégie thérapeutique. Il est habituellement évalué par immunohistochimie sur des biopsies. La TEP peut être utile pour prédire le statut PD-L1.

Plusieurs équipes ont montré que les valeurs de SUV_{max} et SUV_{moyen} sont corrélées à l'expression de PD-L1 (79, 80) et ensuite à la réponse au traitement.

Mengmeng et al. (81) ont mis au point des modèles radiomiques en TDM et en TEP/TDM permettant de prédire le taux de PD-L1.

Takada et al. (82) ont observé que les patients avec un SUV_{max} plus élevé ($\geq 11,16$) avaient paradoxalement de plus grande chance de répondre au traitement. Cette activité glycolytique plus importante serait en rapport avec l'infiltration lymphocytaire des tumeurs.

Les patients présentant une progression rapide après deux mois de traitement ont au contraire des valeurs significativement plus basses de SUV_{max} ($\leq 17,1$) et de SUV_{moyen} ($\leq 8,3$) selon Grizzi et al. (83).

Les résultats d'Evangelista et al. (84) sont discordants avec les précédentes observations. Ils ont évalué le rôle de la somme des paramètres semi-quantitatifs de toutes les lésions en TEP au FDG (SUV_{max-wb} , TLG_{wb} , MTV_{wb}) chez 32 patients présentant un cancer bronchique sous nivolumab. Le SUV_{max-wb} était significativement plus élevé chez les patients non répondeurs avec un seuil de 34,3.

Il a également été décrit que la captation du FDG pourrait refléter le microenvironnement tumoral. En effet, le FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales et peut être capté par les cellules immunitaires activées (lymphocytes, macrophages ...). Or, il a été montré par plusieurs équipes que la présence d'une infiltration tumorale par les cellules immunitaires est corrélée avec la progression, la survie et la réponse au traitement.

Lopci et al. (85) ont observé une association entre le SUV et l'expression des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) exprimant CD8 et PD-1. Sun et al. (86) ont élaboré un modèle en combinant des paramètres radiomiques extraits d'examens TDM injectés et les données de biopsies pour déterminer l'infiltration tumorale par les cellules CD8+. Malgré une AUC basse (0,67) ce modèle a permis de prédire la réponse au traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 et la survie globale qui étaient significativement plus élevées chez les patients avec un score élevé en pré-thérapeutique. Plus récemment, Khorrami et al. (87) se sont intéressés aux paramètres radiomiques tumoraux et péri-tumoraux extraits de TDM. Le groupe des non répondeurs avait une plus faible densité de TIL évaluée par les paramètres radiomiques péri-tumoraux.

La valeur des paramètres semi-quantitatifs en TEP pour évaluer les patients sous immunothérapie a été explorée dans plusieurs études. Kaira et al. (88) ont évalué la réponse à un mois sous nivolumab selon RECIST 1.1 et PERCIST, avec le SUV_{max} , le MTV et la TLG. Ces paramètres étaient associés avec la réponse. La TLG était un facteur indépendant prédictif de la survie sans progression (HR 3.624; $p < 0,012$).

D'autres équipes ont créé des modèles en combinant ces paramètres avec des biomarqueurs sanguins comme le rapport des neutrophiles par rapport aux lymphocytes (NLR). Castello et al. (89) rapportent qu'un NLR bas et une TLG basse ($< 541,5$ mL) lors de la première évaluation sont associés à de meilleures survies sans progression et globale. Ils ont élaboré un index pronostique métabolique basé sur la TLG et le NLR post-traitement permettant de prédire la survie et de classer les patients en 3 catégories de risque. Seban et al. (80) ont montré qu'un MTV total (TMTV) élevé (> 75 cm³) et qu'un NLR élevé (> 3) en situation pré-thérapeutique sont des facteurs de mauvais pronostic, associés à une absence de bénéfice clinique durable et une survie globale plus courte.

Ces résultats concordent avec ceux de Polverari et al. (90). Ceux-ci ont par ailleurs mis en évidence qu'un kurtosis élevé et une asymétrie importante sont de mauvais pronostics.

Il a également été suggéré que des paramètres de volume permettraient d'identifier les patients à risque de maladie hyperprogressive. Castello et al. (91) ont trouvé que de grandes valeurs de MTV et TLG ainsi qu'un NLR élevé sont prédictifs de l'hyperprogression. Le MTV et le NLR sont des facteurs indépendants prédictifs de la survie globale selon l'analyse multivariée.

Plusieurs études récentes se sont intéressées à la valeur prédictive et pronostique des paramètres radiomiques dans le suivi des CBNPC traités par immunothérapie.

Ainsi Nardone et al. (92) ont identifié un profil associé à une mauvaise réponse au traitement. Ces patients ont un plus gros volume tumoral (> 36 mL), un score plus bas de « compactness » et de « GLCM-correlation » et des scores plus élevés d'entropie (histogramme et GLCM) et de « dissimilarity » (GLCM).

Wei Mu et al. (93) ont élaboré un modèle combinant des paramètres radiomiques en TEP/TDM, le MTV, le SUV_{max} et des facteurs cliniques. Ils suggèrent qu'une importante hétérogénéité tumorale et un SUV_{moyen} plus bas sont prédictifs d'un bénéfice clinique durable.

Peu d'études se sont penchées sur le concept des delta-radiomiques. La plupart ont évalué l'évolution temporelle des paramètres radiomiques extraits d'images scanographiques.

So Hyeon Bak et al. (94) ont développés plusieurs modèles reflétant la variation de certains paramètres radiomiques au cours du suivi et ont évalué leur valeur pronostique (AUC 0,948 à 1 an et 0,862 à 3 ans de suivi).

Dercle et al. (95) ont cherché à élaborer un modèle permettant d'identifier les patients susceptibles de répondre au nivolumab. Ils ont inclus 8 paramètres radiomiques séparés en 3 catégories selon qu'ils caractérisaient le changement du volume tumoral, l'hétérogénéité et les contours de la lésion. Ils ont trouvé que la

diminution de la masse tumorale, de l'hétérogénéité tumorale et de l'irrégularité des contours sont prédictifs de la réponse au traitement.

Ces résultats concordent avec ceux de Khorrami et al. (87). Ils ont observé que les patients présentant une plus forte diminution du volume tumoral lors du suivi ont une survie globale plus longue.

Partie II – Etude

I. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient :

- d'évaluer la capacité des paramètres radiomiques extraits de la TEP/TDM pré-thérapeutique à prédire la réponse au traitement (selon PERCIST, iPERCIST et RECIST 1.1), un bénéfice clinique durable et la survie chez des patients suivis pour un CBNPC éligibles à une immunothérapie,
- de décrire les patterns de réponse observés et les différences de classification entre RECIST 1.1, et iPERCIST,
- d'évaluer la valeur prédictive et pronostique de la variation des paramètres radiomiques au cours du suivi.

II. Population et méthodes

1) Schéma de l'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Un total de 64 patients traités par un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) pour un CBNPC ont été rétrospectivement sélectionnés au CHU de Poitiers entre septembre 2016 et mai 2020.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- cancer bronchique non à petites cellules histologiquement prouvé, quel que soit le sous-type histologique,
- indication à une immunothérapie par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, seule ou en association avec une chimiothérapie,
- TEP/TDM initiale réalisée maximum 3 mois avant l'introduction de l'immunothérapie,
- patients ayant bénéficié d'au moins une TEP/TDM d'évaluation (entre 6 et 8 semaines après le début du traitement) ou le cas échéant d'une TDM d'évaluation (après 2 ou 3 mois de traitement).

Un formulaire de consentement pour l'utilisation des données cliniques et d'imagerie avait été signé par l'ensemble des patients. En raison de la nature rétrospective de ce travail, l'accord d'un comité d'éthique n'était pas nécessaire.

2) Recueil des données cliniques

Les caractéristiques cliniques et démographiques ont été recueillies avec un temps d'observation censuré en août 2020.

L'âge retenu est celui du patient au moment du diagnostic de la maladie.

Le stade de la maladie a été évalué selon la 8^{ème} édition de la classification TNM des cancers pulmonaires avant l'introduction du traitement.

L'indice de performance et l'intoxication tabagique ont été relevés sur les fiches de RCP ou les courriers avant traitement.

La date de fin de traitement a été définie comme la date de la dernière cure d'immunothérapie administrée.

Nous avons relevé le délai entre le début et l'arrêt du traitement, ainsi que les causes ayant motivé cet arrêt.

3) Protocole d'acquisition en TEP/TDM

Les TEP/TDM des patients inclus ont été réalisées selon le protocole standard d'évaluation en routine clinique selon l'EANM (European Association of Nuclear Medicine). Les images ont été obtenues sur deux caméras hybrides TEP/TDM différentes : Biograph mCT 40 TOF (Siemens©) et Biograph Vision 450 (Siemens©). Les patients devaient être à jeun depuis au minimum 4 heures avant l'injection. La glycémie capillaire était mesurée systématiquement avant l'injection et devait être inférieure à 2 g/L. L'acquisition des images était réalisée 60 minutes après l'injection de 2,25 à 3 MBq/kg de 18F-FDG. Les images TEP/TDM ont été acquises de la base du crâne à la partie proximale des fémurs en commençant par une acquisition TDM faible dose, en respiration libre, afin de permettre la correction d'atténuation et le repérage anatomique. L'intensité utilisée (en mA) était adaptée de façon automatique en fonction de la corpulence du patient sur les données du topogramme, grâce au logiciel Care Dose 4D (Siemens©).

Les images étaient reconstruites avec et sans correction d'atténuation avec l'algorithme itératif OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) puis analysées sur des consoles dédiées par un médecin nucléaire.

4) Segmentation tumorale et extraction des paramètres radiomiques TEP et TDM

Nous avons segmenté la lésion pulmonaire primitive ou secondaire la plus avide en FDG sur chaque examen. Pour cela nous avons utilisé l'algorithme de segmentation automatique FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian). En effet, celui-ci est décrit comme robuste, moins sensible à la qualité des images acquises et plus juste pour la délimitation des lésions hétérogènes ou de petite taille (37, 38).

Un ajustement manuel a été réalisé lorsque la détermination du volume tumoral métaboliquement actif n'était pas optimale (figure 14). En cas d'impossibilité d'utiliser l'algorithme FLAB (notamment en cas de nécrose étendue) la segmentation a été effectuée manuellement par un seul opérateur, coupe par coupe, avec le logiciel 3D Slicer (100).

La tumeur primitive a également été segmentée sur les images TDM en superposant le VOI segmenté en TEP sur les images TDM grâce au logiciel 3D-Slicer. Un ajustement manuel coupe par coupe a été réalisé lorsque cela était jugé nécessaire par l'opérateur.

Les tailles des pixels des images TEP et TDM étaient respectivement de 4,073 mm x 4,073 mm x 2,072 mm et 0,9766 mm x 0,9766 mm x 1,5 mm pour la 1ère machine et de 1,65 mm x 1,65 mm x 1,65 mm et 0,9766 mm x 0,9766 mm x 1 mm pour la seconde machine.

Différents filtres ont été appliqués aux images (filtres gaussiens et d'ondelettes de Haar) et les niveaux de gris (ou d'intensité) ont été rééchantillonnés (32 ou 64 niveaux) afin d'optimiser l'analyse de la texture dans l'image.

Les paramètres radiomiques ont ensuite été extraits des images TEP et TDM grâce à PyRadiomics (101), sur les images ayant subi les différents prétraitements mentionnés précédemment (filtres, 32 ou 64 niveaux d'intensité/de gris).

Nous avons ainsi extrait au total 2430 paramètres radiomiques en TEP et en TDM, appartenant à 3 catégories : les paramètres de premier ordre, dérivés de l'histogramme de la distribution des intensités dans la région d'intérêt, les paramètres de forme, et les paramètres de texture.

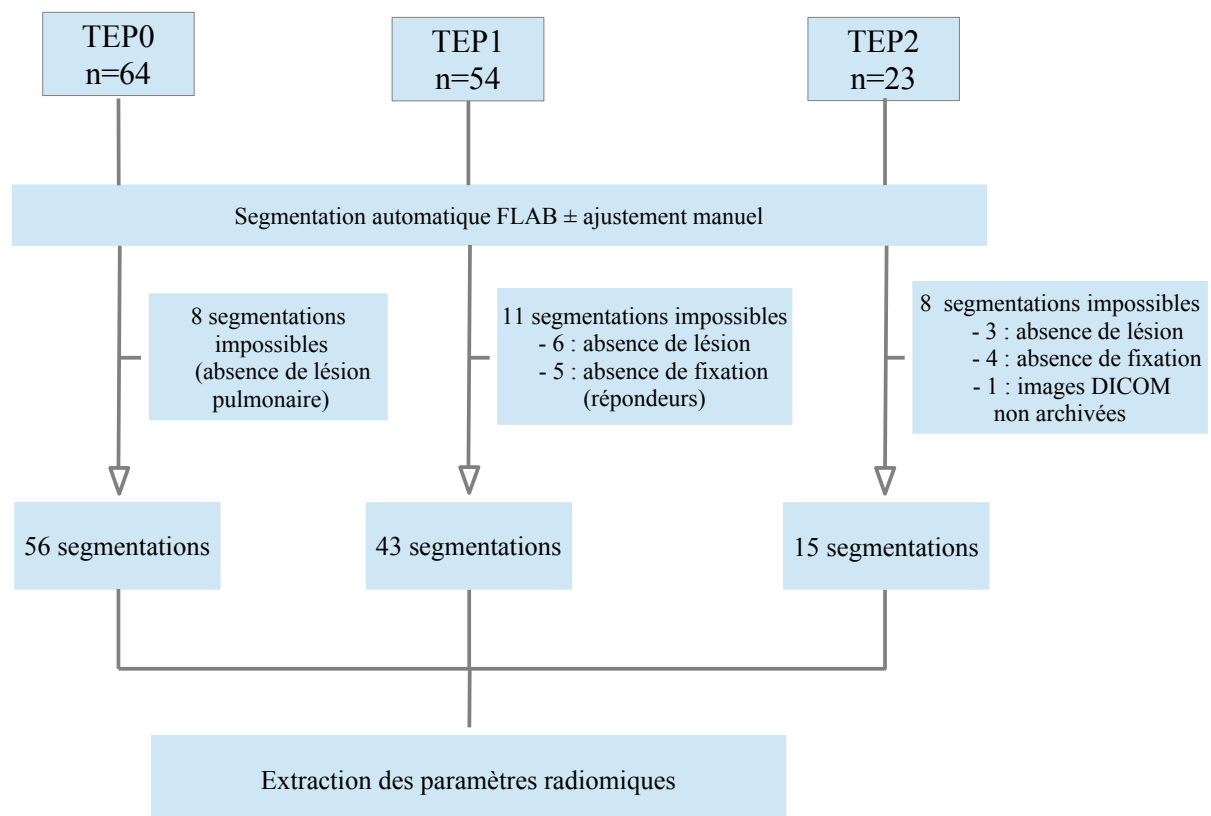


Figure 14 : Segmentation tumorale sur la TEP/TDM pré-thérapeutique (TEP0) et les TEP/TDM de suivi (TEP1 et TEP2).

5) Critères de jugement

Réponse thérapeutique et suivi

La réponse thérapeutique a été évaluée en TEP/TDM entre 6 et 8 semaines après le début du traitement (soit 3-4 cures) selon les critères PERCIST. La réponse thérapeutique selon RECIST 1.1 a été déterminée chez tous les patients ayant bénéficié d'une TDM d'évaluation entre 8 et 12 semaines après l'introduction de l'immunothérapie. Si les patients n'avaient pas bénéficié d'une TEP d'évaluation, la réponse était évaluée selon RECIST 1.1 sur une TDM de suivi.

Le délai moyen entre la TEP/TDM initiale et le début de l'immunothérapie était de 17 jours (maximum 3 mois).

Une seconde TEP/TDM d'évaluation était éventuellement réalisée après un mois de traitement supplémentaire.

• TEP1 (après 6-8 semaines de traitement)

Les critères PERCIST ont permis de définir la réponse métabolique (réponse

métabolique complète, réponse métabolique partielle, maladie stable, progression) en évaluant la lésion la plus hypermétabolique et en mettant en évidence l'éventuelle apparition de nouvelles lésions.

Comme nous l'avons vu dans la partie I, Goldfarb et al. (68) ont introduit en 2019 de nouveaux critères inspirés de PERCIST et iRECIST nécessitant un second examen pour confirmer les progressions. Nous avons donc de la même façon étudié la réponse quand un second examen TEP (TEP2) était réalisé 4 semaines plus tard (après 2 cures supplémentaires).

La poursuite du traitement dépendait des résultats de l'imagerie et de l'état clinique du patient (en lien avec la maladie ou la toxicité du traitement).

- ***TEP 2 (après un mois de traitement supplémentaire)***

Plusieurs cas de figures ont été rapportés lors de la réévaluation des progressions observées sur la TEP1, comme cela a été décrit par Humbert et al. (70):

- pseudoprogession : progression non confirmée reclassée en réponse (réponse partielle ou maladie stable),
- progression confirmée :
 - progression homogène,
 - réponse dissociée avec majoration de certaines lésions hypermétaboliques et régression partielle concomitante d'autres lésions.

Les patients étaient ainsi classés en répondeurs et non répondeurs. Les réponses étaient définies par une réponse métabolique complète, partielle, une maladie stable ou une progression non confirmée reclassée en réponse partielle ou maladie stable sur le 2nd examen. Les non répondeurs présentaient une progression confirmée par la TEP2 ou une progression non confirmée associée à une altération clinique

Survie et bénéfice clinique durable

La ***survie globale*** (OS) était définie comme le délai entre le début du traitement et le décès (toute cause). Elle était censurée à la date du dernier suivi si le patient était toujours en vie au moment de l'analyse des données.

La ***survie sans progression*** (PFS) était définie comme le délai entre le début du traitement et la progression, ou le décès (toute cause). Elle était censurée à la date du dernier suivi si le patient était toujours en vie et n'avait pas présenté d'évènement au moment de l'analyse des données.

Le ***bénéfice clinique durable*** (DCB) correspondait au maintien prolongé du traitement (> 6 mois) chez des patients cliniquement stables.

6) Analyses statistiques

Nous avons étudié le lien entre différents paramètres (cliniques, radiomiques TDM et TEP) et les différents critères de jugement (réponse, bénéfice clinique durable, survie) avec un test du χ^2 (ou un test exact de Fisher en fonction des effectifs) pour les variables cliniques qualitatives et un test de Mann-Whitney pour les variables continues. Les différences observées dans les groupes étaient considérées comme significatives si la valeur de p était inférieure à 0,05.

Pour les paramètres de radiomiques, nous avons éliminé ceux qui étaient très corrélés entre eux (indice de Spearman supérieur à 0,9) et nous avons testé la significativité des paramètres retenus en univarié avec un t test. Une régression logistique avec 100 Bootstrap a ensuite permis d'évaluer la capacité des paramètres à prédire l'évènement d'intérêt (réponse, survie, DCB). Celle-ci a été caractérisée par l'AUC moyenne des courbes ROC obtenues sur les 100 Bootstrap.

Pour analyser la survie nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank. Pour cela les variables continues ont été stratifiées en deux groupes en prenant comme valeur seuil leur valeur médiane. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

La variation des paramètres radiomiques TEP et TDM entre l'examen pré-thérapeutique et le 1^{er} examen de contrôle a été calculée. Sa significativité et sa valeur prédictive a également été testée.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le langage de programmation de Python.

III. Résultats

1) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population sont résumées dans la table 12.

Age (années), médiane (intervalle)	61,5 (38 - 85)
Sexe , nombre (%)	
Homme	45 (70)
Femme	19 (30)
Tabagisme , nombre (%)	
Oui	60 (94)
Non	4 (6)
PS , nombre (%)	
0	32 (50)
1	30 (47)
≥ 2	2 (3)
Histologie , nombre (%)	
Adénocarcinome	38 (59)
Carcinome épidermoïde	18 (28)
Autre	8 (13)
PD-L1 , nombre (%)	
Non réalisé	30 (47)
< 1 %	14 (22)
1 - 49 %	11 (17)
≥ 50 %	9 (14)
Stade , nombre (%)	
IIIA	3 (5)
IIIB	5 (8)
IIIC	1 (2)
IVA	16 (25)
IVB	39 (61)
Traitement antérieur , nombre (%)	
Chirurgie	15 (14)
Radiothérapie	22 (21)
Chimiothérapie	54 (52)
Immunothérapie , nombre (%)	
1 ^{ère} ligne	9 (14)
2 ^{ème} ligne ou >	55 (86)
Nivolumab	41 (64)
Pembrolizumab	18 (28)
Atezolizumab	5 (8)
PFS	
Médiane (jours)	153
DCB, nombre (%)	27 (42)
NDB, nombre (%)	37 (58)
OS , médiane (jours)	256

Table 12 : Caractéristiques cliniques et démographiques.

Parmi les 64 patients recrutés entre septembre 2016 et mai 2020, 45 (70%) étaient des hommes et 19 (30%) des femmes. L'âge médian au diagnostic était de 61,5 ans (moyenne de 63 ± 9 ans, minimum 38 et maximum 85 ans). La grande majorité des patients étaient fumeurs (94%).

Trente huit patients (59%) présentaient un adénocarcinome, 18 (28%) un carcinome épidermoïde et 8 (13%) une autre histologie (carcinome sarcomatoïde, muco-épidermoïde, NOS (not otherwise specified)). L'expression du PD-L1 par la tumeur a été analysée sur les biopsies de 34 patients (53%). Elle était inférieure à 1% chez 14 patients, entre 1 et 49% chez 11 patients et supérieure ou égale à 50% chez 9 patients.

Trente deux patients avaient un indice de performance (PS) de 0 (50%), 30 de 1 (47%) et 2 de 2 (3%).

Selon la 8^{ème} édition de la classification TNM pour les cancers pulmonaires, 9 (14%) patients étaient au stade III, 16 (25%) patients au stade IV-A et 39 (61%) patients au stade IV-B avant de débiter l'immunothérapie.

2) Schémas thérapeutiques

Le choix de la stratégie thérapeutique dépendait de l'histologie, de l'expression de PD-L1, de l'état clinique et des facteurs de risque du patient. Cette stratégie était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

L'immunothérapie a été réalisée en première ligne de traitement chez 9 patients (14%). Quatre d'entre eux avaient un PD-L1 supérieur ou égal à 50% et ont reçu du pembrolizumab en monothérapie. Trois patients ont été traités par pembrolizumab en association avec une chimiothérapie par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et alimta. Deux patients ont reçu de l'atezolizumab, l'un en monothérapie (PD-L1 à 40%) et le second en association à une chimiothérapie par carboplatine et etoposide (PD-L1 non analysé).

Cinquante-cinq patients (86%) ont été traités par immunothérapie après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. Dix patients avaient un taux de PD-L1 supérieur ou égal à 1% et ont reçu du pembrolizumab en monothérapie. Quarante et un patients ont reçu du nivolumab. Un patient a été traité par pembrolizumab en association avec une chimiothérapie par carboplatine et alimta. Enfin, 3 patients ont reçu de l'atezolizumab en monothérapie (PD-L1 non analysé).

Ces 3 molécules d'immunothérapie ont été administrées par voie intraveineuse à la dose standard toutes les 2 semaines pour le nivolumab et toutes les 3 semaines pour le pembrolizumab et l'atezolizumab.

3) Suivi et évaluation thérapeutique

Le suivi médian des patients était de 1055 jours (884 +/- 441, minimum 140 et maximum 1460 jours).

Le nombre médian de cures reçues, toutes molécules confondues, était de 7,5 (moyenne de 12 ± 14 cures, minimum 1 cure et maximum 67 cures). Lors du dernier suivi, 23 (36%) patients étaient toujours en vie et 10 (16%) étaient toujours sous immunothérapie.

L'immunothérapie a été interrompue chez 54 patients lors du suivi pour différentes raisons :

- progression pour 42 patients (78%),
- effet indésirable grave pour 4 patients (7%),
- nécessité d'introduire une corticothérapie à fortes doses (métastases avec oedème cérébral) pour 2 patients (4%),
- nécessité d'introduire une autre chimiothérapie pour une néoplasie concomitante chez 1 patient (2%),
- après deux ans de traitement chez 5 patients considérés comme répondeurs (9%).

Effets indésirables

Six patients (9%) ont présenté un effet indésirable imputable à l'immunothérapie, dont 4 ont entraîné l'arrêt du traitement :

- un cas de pneumopathie interstitielle,
- un cas d'insuffisance rénale avec protéinurie,
- un cas de perturbation du bilan hépatique,
- un cas de neuropathie sensitive,
- un cas de phénomène de Raynaud,
- et un cas de thyroïdite.

Evaluation thérapeutique selon iPERCIST

Une première TEP/TDM d'évaluation a été réalisée entre 6 et 8 semaines après le début de l'immunothérapie (TEP1) chez 54 patients (84%). Parmi ces patients, 23 ont bénéficié d'une seconde TEP/TDM d'évaluation (TEP2) un mois plus tard.

Ces examens ont permis de classer les patients selon les critères iPERCIST proposés par Golfarb et al. (68). Les réponses sont résumées dans la figure 15.

Vingt-six patients (48%) étaient répondeurs dont 3 réponses complètes, 14 réponses partielles et 9 maladies stables. Parmi ces patients répondeurs, 4 étaient considérés en progression non confirmée sur la TEP1 et ont été reclassés en réponse partielle (n = 3) et maladie stable (n = 1) après la TEP2 (pseudoprogessions).

Un bénéfice clinique durable a été obtenu dans les 4 cas de pseudoprogession. Parmi les 3 cas reclassés en réponse partielle, un patient a été traité 2 ans et les deux autres étaient encore sous traitement au moment de l'analyse (un en réponse partielle et un en réponse complète). Le patient qui avait été reclassé en maladie stable avait progressé après 8 mois de traitement.

Vingt-huit patients (52%) ont été considérés en progression dont 20 progressions non confirmées associées à une altération clinique et 8 progressions confirmées sur un second examen. Parmi ces progressions confirmées, 7 correspondent à des progressions homogènes et 1 à une réponse dissociée.

Dix patients n'ont pas eu de TEP1 (16%) et ont été évalués par TDM selon RECIST1.1 : 4 patients avaient une maladie stable, 3 étaient en réponse partielle et 3 en progression.

Au total il y avait donc 33 patients répondeurs (52%) et 31 patients non répondeurs (48%).

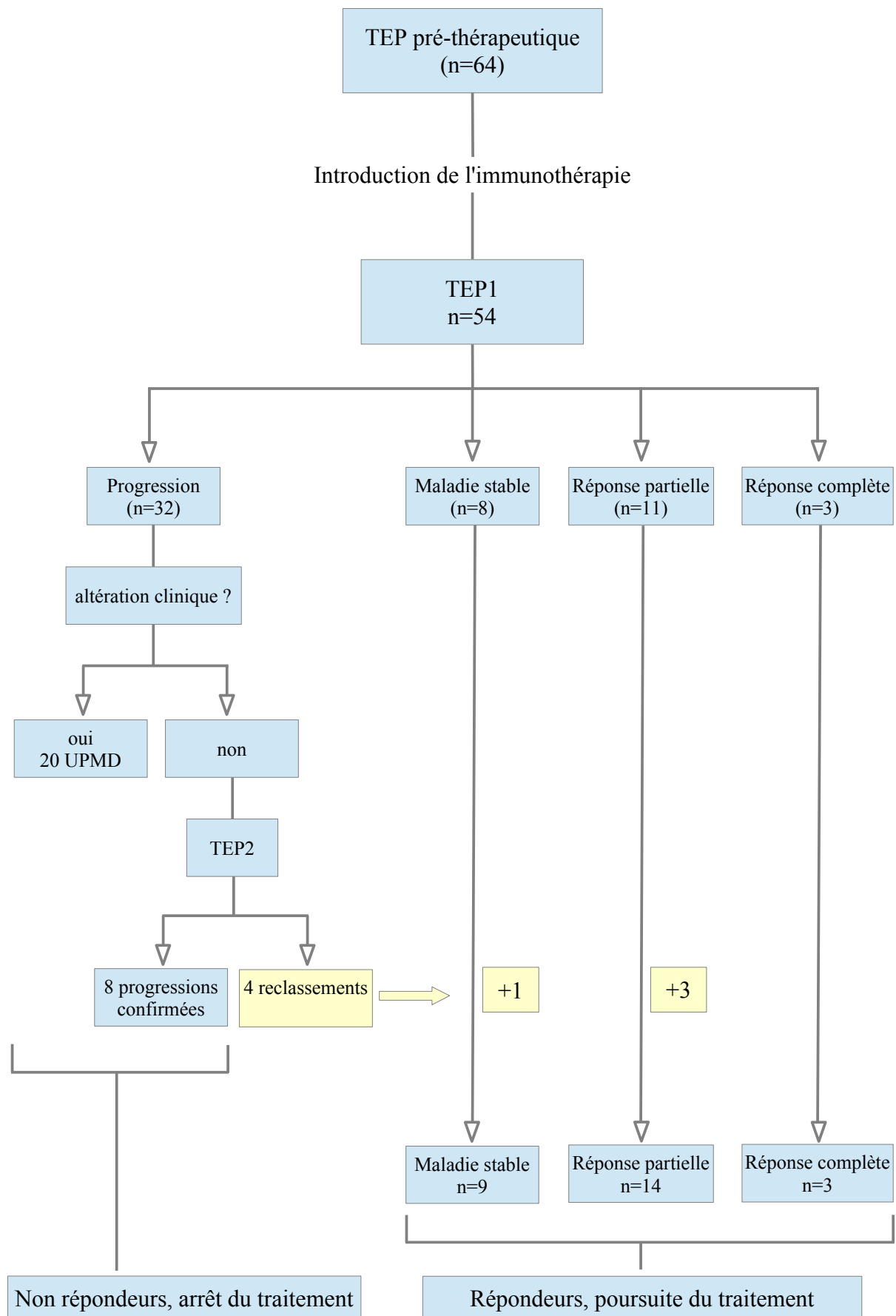


Figure 15 : Evaluation de la réponse thérapeutique en TEP/TDM selon iPERCIST

Comparaison entre la réponse évaluée selon iPERCIST et RECIST 1.1

Parmi les 64 patients inclus, 40 (63%) ont bénéficié d'au moins une TEP/TDM entre 6 et 8 semaines et d'une TDM d'évaluation entre 8 et 12 semaines après l'initiation du traitement. Les analyses présentées ci-dessous concernent donc seulement 40 patients. La réponse a été évaluée selon PERCIST, iPERCIST et RECIST 1.1.

Les réponses selon PERCIST à 3 mois et iPERCIST étaient quasiment superposables dans ce groupe de patients (accord dans 95% des cas). Deux patients classés en progression selon PERCIST étaient pour l'un en réponse partielle, et pour l'autre en maladie stable selon iPERCIST. Lors de l'évaluation en TEP/TDM selon iPERCIST, 20 patients (50%) ont été classés en progression, 8 (20%) en maladie stable, 10 (25%) en réponse partielle et 2 (5%) en réponse complète.

L'évaluation TDM avec RECIST 1.1 a permis de classer 22 patients en progression (55%), 9 en maladie stable (22,5%), et 9 en réponse partielle (22,5%).

RECIST 1.1	iPERCIST				Total
	RC	RP	Maladie stable	Progression	
RC	0	0	0	0	0
RP	1	7	1	0	9
Maladie stable	1	2	5	1	9
Progression	0	1	2	19	22
Total	2	10	8	20	40

Table 13 : Comparaison des réponses selon RECIST 1.1 et iPERCIST chez 40 patients ayant été évalués par une TEP et une TDM post-thérapeutiques.

Parmi les 22 patients classés en progression selon RECIST 1.1, 2 étaient stables et 1 patient était en réponse partielle selon iPERCIST. Inversement parmi les 21 patients non répondeurs selon iPERCIST, 1 patient était classé en maladie stable selon RECIST 1.1.

L'accord entre l'évaluation par RECIST et les critères TEP était bon avec 31 (77,5%) patients classés de la même façon (coefficient de corrélation r de 0,697 ; $p < 0,0001$).

Les 9 discordances (22,5%) entre les deux classifications iPERCIST et RECIST sont résumées dans la table 14.

RECIST 1.1	iPERCIST	Nombre de patients	Survie (en jours), moyenne ($\pm$ écart-type)	DCB
Progression	Stabilité	2	172 503	Non Oui
Progression	RP	1	860	Oui
Stabilité	RP	2	488 $\pm$ 337	Oui
Stabilité	Progression	1	235	Non
Stabilité	RC	1	1008	Oui
RP	RC	1	340	Oui
RP	Stabilité	1	455	Oui

Table 14 : Différences de classification observées entre RECIST et PERCIST (après reclassification sur un 2nd examen TEP), en fonction de la survie.
OS médiane de 324,5 jours.

La médiane de survie globale chez ces 40 patients était de 324,5 jours (441 +/- 335 jours, allant de 68 à 1323 jours). Les patients classés en progression selon RECIST, PERCIST et iPERCIST avaient un mauvais pronostic avec une survie globale médiane de 234 jours (HR = 5,1 en cas de progression par rapport aux réponses partielles et HR = 2,8 et 3,2 par rapport aux maladies stables avec PERCIST et iPERCIST ; HR = 3,48 et 3,99 dans les mêmes cas avec RECIST).

Une différence entre les durées médianes de survie est observée pour les autres catégories de réponse. En effet, l'OS était plus longue chez les patients classés en maladie stable (survie médiane de 1018 jours) comparativement à ceux considérés en réponse partielle (642 jours) selon RECIST. Cette même tendance est observée avec PERCIST (survie médiane de 707 jours en cas de réponse partielle, de 1018 jours en cas de maladie stable, de 1145 jours en cas de réponse complète). On note l'inverse avec la classification iPERCIST. La survie globale médiane était de 795 jours en cas de maladie stable, 1003 jours en cas de réponse partielle et 1145 jours en cas de réponse complète (figure 16).

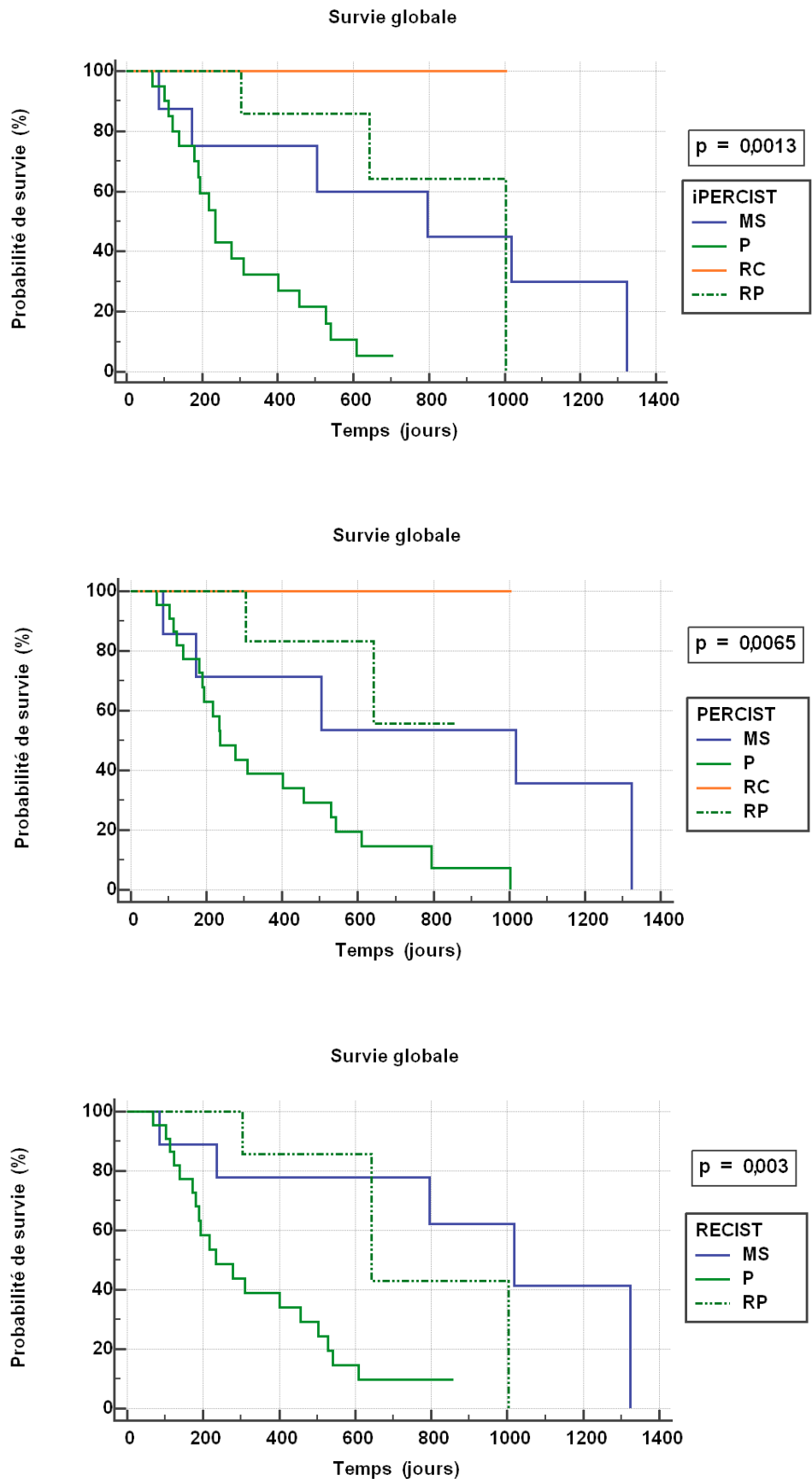


Figure 16 : Survie globale en fonction de la réponse au traitement évaluée en TEP/TDM et TDM.
 Courbes de survie selon PERCIST ($p = 0,0065$), iPERCIST ($p = 0,0013$) et RECIST 1.1. ($p = 0,003$).
 P, Progression ; MS, maladie stable ; RP, Réponse partielle ; RC, Réponse complète.

4) Discrimination des patients répondeurs et non répondeurs

Paramètres cliniques

Les caractéristiques des patients répondeurs (réponse complète, réponse partielle et maladie stable) et non répondeurs sont résumées dans la table 15. Aucun paramètre clinique n'était significativement associé avec la réponse thérapeutique.

	Répondeurs (n = 26)	Non répondeurs (n = 28)	p
Hommes/ Femmes (%)	21 (51) / 5 (38)	20 (49) / (62)	-
Age (médiane)	61	64	-
Tabagisme (%)	26 (100)	26 (93)	p = 0,1689
Adénocarcinome (%)	18 (69)	14 (50)	p = 0,1545
PD-L1			
< 1%	6 (23)	4 (14)	-
1 - 49%	5 (19)	8 (29)	-
≥ 50%	3 (12)	14 (50)	-
PS (≥1)	10 (38)	16 (57)	p = 0,1738
Métastases cérébrales	7 (27)	9 (32)	-
Survie OS en jours (médiane)	430	191,5	p < 0,0001
DCB nb (%)	20 (77)	2 (7)	p < 0,0001

Table 15 : Caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs selon iPERCIST.
Corrélation entre les caractéristiques cliniques et la réponse thérapeutique (test du chi2 ou de Mann-Whitney). Seuls les p < 0,2 sont rapportés dans la table.

Paramètres semi-quantitatifs : SUV, MTV, TLG

Paramètres	Médiane	Minimum	Maximum
SUV _{max}	11,3	2,8	20,9
MTV (cm3)	13,1	0,4	317
TLG	123,4	0,9	2121

Table 16 : Paramètres semi-quantitatifs pré-thérapeutiques pour la population entière (n=63).

Les patients répondeurs avaient des valeurs de TLG (glycolyse totale de la lésion) significativement plus basses que les patients non répondeurs selon iPERCIST (p = 0,044). L'analyse suggère également que les patients répondeurs auraient des valeurs plus basses de MTV (volume tumoral métabolique), mais cette différence n'est pas significative (p = 0,066).

Il n'existe pas de différence significative des valeurs de SUV (SUV_{max} et SUV_{moy}) entre les patients répondeurs et non répondeurs.

Paramètres	Statut	Médiane	Moyenne $\pm$ écart-type	Valeurs extrêmes	p
SUV_{max}	Répondeurs	11,5	12 $\pm$ 5,2	2,8 – 20,9	p = 0,575
	Non répondeurs	12,8	13,1 $\pm$ 4,7	5,2 – 20,2	
SUV_{moy}	Répondeurs	6,9	6,7 $\pm$ 2,7	1,7 – 11,6	p = 0,448
	Non répondeurs	7,5	7,4 $\pm$ 2,9	2,9 – 13,2	
MTV (cm³)	Répondeurs	10,3	34,7 $\pm$ 58,2	0,4 – 240	p = 0,066
	Non répondeurs	29,4	46,7 $\pm$ 69,6	2,1 – 314,8	
TLG	Répondeurs	57,3	279,5 $\pm$ 502	0,9 – 2073	p = 0,044
	Non répondeurs	238	284,7 $\pm$ 303,3	10,2 – 1181,2	

Table 17 : Paramètres semi-quantitatifs initiaux en TEP/TDM chez les patients répondeurs et non répondeurs.

Paramètres radiomiques :

De façon générale, on observe que la valeur prédictive des paramètres radiomiques en TEP et en TDM est meilleure que celle des caractéristiques cliniques (+ 10-20%). De plus, les écart-types sont plus élevés pour les paramètres cliniques (5-15%) que pour les paramètres TEP/TDM.

Les meilleurs paramètres radiomiques permettant de prédire la réponse thérapeutique sont résumés dans la table 18.

• TEP0

Les paramètres TEP et TDM avaient des performances comparables pour prédire la réponse au traitement (78% et 77% respectivement pour les 10 meilleurs paramètres). Les paramètres TEP les plus performants étaient IMC1 (Informational Measure of Correlation 1) qui évalue la complexité de la texture de l'image, et JE (Joint Entropy), qui mesure la variabilité des valeurs d'intensité de voisinage dans l'image, avec des AUC respectives de 0,81 $\pm$ 0,11 et 0,798 $\pm$ 0,11. Ce qui revient à dire que ces paramètres permettaient de prédire correctement la réponse dans 81% et 79,8% des cas.

Pour les paramètres radiomiques en TDM on peut citer LRLGLE (Long Run Low Gray Level Emphasis, une valeur élevée signifie que l'image est composée de longues séquences de bas niveaux de gris) avec une AUC de 0,80 $\pm$ 0,09.

- **TEP1**

Les 10 meilleurs paramètres TEP et TDM sur le premier examen de suivi avaient une AUC moyenne de $0,82 \pm 0,09$ et $0,84 \pm 0,08$. Les plus performants en TEP étaient JE (Joint Entropy), avec une AUC de $0,84 \pm 0,07$ et un paramètre de forme, le diamètre maximal 2D (diamètre maximal dans le plan axial) avec une AUC de $0,83 \pm 0,08$.

Les deux meilleurs paramètres TDM étaient un paramètre de forme SVR (Ratio Surface/Volume ; plus sa valeur est basse, plus la lésion est sphérique/compacte), et SAE (Small Area Emphasis) un paramètre de texture qui décrit la distribution de petites zones de voxels au sein de l'image (une valeur élevée traduit une texture plus homogène) avec des AUC de $0,85 \pm 0,07$ et $0,85 \pm 0,06$ respectivement.

- **Delta-radiomiques**

Les delta-radiomiques en TEP et TDM avaient des performances comparables à celles des paramètres extraits des images pré-thérapeutiques (78% pour les delta-TEP et 75% pour les delta-TDM, en considérant la moyenne des 10 meilleurs paramètres), mais il faut noter que les effectifs étaient plus faibles (43 lésions segmentées en TEP1 contre 56 en TEP0).

Le paramètre delta-TEP le plus performant était la variation de l'énergie, une caractéristique du 1^{er} ordre qui étudie l'amplitude des valeurs d'intensité des voxels de l'image, avec une AUC de $0,798 \pm 0,12$.

Les meilleurs paramètres delta-TDM étaient la variation des paramètres IV (Inverse Variance) et LAE (Large Area Emphasis) un paramètre de texture qui décrit la distribution de larges zones de voxels au sein de l'image (une valeur élevée traduit une texture plus hétérogène), avec des AUC respectives de $0,79 \pm 0,1$ et $0,78 \pm 0,1$.

Catégorie	Paramètre	Moyenne $\pm$ écart-type	Valeurs extrêmes
Clinique	Stade tumoral (III vs IV)	$0,583 \pm 0,09$	0,460 – 0,681
TEP0	IMC1	$0,808 \pm 0,11$	0,644 – 0,977
TEP1	Joint Energy	$0,839 \pm 0,05$	0,740 – 0,896
Delta-TEP	Energy	$0,798 \pm 0,12$	0,634 – 0,980
TDM0	LRLGLE	$0,803 \pm 0,09$	0,650 – 0,930
TDM1	Surface Volume Ratio	$0,849 \pm 0,07$	0,757 – 0,962
Delta-TDM	Inverse Variance	$0,786 \pm 0,10$	0,618 – 0,952

Table 18 : Principaux paramètres d'intérêt dans la prédiction de la réponse thérapeutique.

5) Evaluation du bénéfice clinique durable

Paramètres cliniques

Un bénéfice clinique durable a pu être obtenu chez 42% des patients (soit 27 patients dont 3 en réponse complète, 13 en réponse partielle et 9 avec une maladie stable).

L'indice de performance PS ($p = 0,0011$) et le stade TNM de la maladie ($p = 0,0024$) étaient significativement plus bas en cas de DCB (stade III vs IV et PS 0 vs ≥ 1).

Paramètres semi-quantitatifs : SUV, MTV, TLG

Le SUV n'était pas significativement corrélé au bénéfice clinique. L'analyse suggère une association entre le DCB et des valeurs plus basses de MTV et de TLG, mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,09$ et $p = 0,17$ respectivement).

Paramètres	Statut	Médiane	Moyenne $\pm$ écart-type	Valeurs extrêmes	p
SUV _{max}	DCB	12	12,5 $\pm$ 5	2,8 – 20,9	p = 0,6
	NDB	10,1	12,1 $\pm$ 5,1	4 – 20,8	
SUV _{moy}	DCB	6,9	7 $\pm$ 2,8	1,7 – 12,6	p = 0,59
	NDB	5,8	6,8 $\pm$ 2,9	2,1 – 13,2	
MTV (cm ³)	DCB	9,5	34 $\pm$ 58	0,7 – 240	p = 0,0859
	NDB	18,9	38 $\pm$ 61	0,4 – 315	
TLG	DCB	65,6	273 $\pm$ 500	1,7 – 2073	p = 0,17
	NDB	144,5	233 $\pm$ 275	0,9 – 1181	

Table 19 : Paramètres semi-quantitatifs en TEP/TDM chez les patients ayant obtenu un bénéfice clinique durable (DCB) ou non (NDB).

Paramètres radiomiques :

- **TEP0**

Les meilleurs paramètres radiomiques extraits de la TEP0 avaient une valeur prédictive de 71% en TEP et 75% en TDM. Les plus performants en TEP étaient DNUN (Dependence Non Uniformity Normalized) qui décrit la similitude au sein de groupes de voxels connexes dépendants les uns des autres (une valeur basse indique que le groupe de voxel est homogène) et SAHGLE (Small Area High Gray Level

Emphasis, qui étudie la distribution de petites zones de voxels de haut niveau de gris) avec des AUC de $0,77 \pm 0,1$ et $0,76 \pm 0,1$ respectivement.

Le paramètre TDM ayant la meilleure valeur prédictive était SALGLE (Small Area Low Gray Level Emphasis, qui décrit la distribution de petites zones de voxels de bas niveau de gris), avec une AUC de $0,75 \pm 0,1$.

- ***TEP1***

La valeur prédictive moyenne des 10 meilleurs paramètres TEP et TDM extraits de TEP1 était de 85% et 87%.

Les deux paramètres TEP les plus performants étaient IMC2 (Informational Measure of Correlation) qui évalue la complexité de la texture de l'image, et un paramètre de forme, le diamètre maximal dans le plan axial, avec des AUC respectives de $0,87 \pm 0,06$ et $0,87 \pm 0,05$.

Les paramètres TDM les plus performants étaient Busyness qui évalue la variation entre un voxel et ses voisins (une valeur élevée traduisant un changement rapide de l'intensité ou du niveau de gris entre voxels voisins, comme par exemple passer d'un voxel blanc à un voxel noir) et GLNN, qui mesure la variabilité de l'intensité des niveaux de gris dans l'image (plus la valeur est basse plus l'image est homogène) avec des AUC de $0,897 \pm 0,09$ et $0,895 \pm 0,07$.

- ***TEP2***

Le paramètre le plus performant était Kurtosis, un paramètre du 1^{er} ordre qui décrit l'aplatissement de l'histogramme des intensités, avec une AUC de 1 mais sa valeur prédictive est surestimée en raison du faible effectif de patients ayant bénéficié d'une deuxième TEP/TDM de contrôle (n=15).

- ***Delta-radiomiques***

Les delta-radiomiques en TEP et TDM ont de meilleures performances que celles des paramètres extraits des images pré-thérapeutiques (79% pour les delta-TEP et 88% pour les delta-TDM, en considérant la moyenne des 10 meilleurs paramètres), malgré le fait que les effectifs étaient plus faibles (43 lésions segmentées en TEP1 contre 56 en TEP0).

Les deux paramètres delta-TEP les plus performants étaient la variation de l'énergie totale (énergie mise à l'échelle du volume d'un voxel en mm³), une caractéristique du 1^{er} ordre, qui étudie l'amplitude des valeurs d'intensité des voxels de l'image, et de la complexité de l'image, un paramètre de texture (une image complexe n'est pas uniforme et on peut observer des changements rapides d'intensité des niveaux de gris), avec des AUC de $0,81 \pm 0,11$ et $0,79 \pm 0,10$.

Les meilleurs paramètres delta-TDM étaient la variation de DA (Difference Average, qui mesure la relation entre la présence de paires de voxels d'intensité similaire et de paires d'intensités différentes) et d'un paramètre du 1^{er} ordre, le 10^{ème}

percentile (valeurs de SUV en dessous du 10^{ème} percentile) avec des AUC respectives de $0,89 \pm 0,06$ et $0,88 \pm 0,08$.

Catégorie	Paramètre	Moyenne $\pm$ écart-type	Valeurs extrêmes
Clinique	PS	$0,649 \pm 0,14$	$0,429 - 0,818$
TEP0	DNUN	$0,774 \pm 0,09$	$0,640 - 0,912$
TEP1	IMC2	$0,872 \pm 0,05$	$0,8 - 0,945$
Delta-TEP	Total Energy	$0,807 \pm 0,10$	$0,638 - 0,959$
TDM0	SALGLE	$0,751 \pm 0,10$	$0,582 - 0,861$
TDM1	Busyness	$0,897 \pm 0,09$	$0,730 - 0,993$
Delta-TDM	Difference Average	$0,895 \pm 0,06$	$0,795 - 1$

Table 20 : Principaux paramètres d'intérêt dans la prédiction du bénéfice clinique durable.

6) Evaluation de la survie

Concernant la population globale ($n = 64$) la PFS médiane était de 153 jours (235 ± 266 jours, minimum 16 et maximum 1145 jours) et la survie globale médiane était de 256 jours (390 ± 321 jours, minimum 68 et maximum 1323 jours). Au moment de l'analyse 41 patients étaient décédés (64%).

Paramètres cliniques et semi-quantitatifs

Variable	OS Analyse univariée, p	PFS Analyse univariée, p
Age	$p = 0,0723$	$p = 0,0437$
PS (0 vs ≥ 1)	$p = 0,0097$	$p = 0,0075$
Tabagisme	$p = 0,0403$	$p = 0,3816$
Adénocarcinome	$p = 0,9082$	$p = 0,7562$
PD-L1 $\geq 50\%$	$p = 0,1185$	$p = 0,2625$
Stade (III vs IV)	$p = 0,2341$	$p = 0,1740$
Métastases cérébrales	$p = 0,6712$	$p = 0,3915$
SUV _{max}	$p = 0,3451$	$p = 0,7400$
MTV	$p = 0,0604$	$p = 0,1470$
TLG	$p = 0,0397$	$p = 0,0892$

Table 21 : Corrélation entre les paramètres cliniques, semi-quantitatifs en TEP/TDM et la survie.

La survie globale était significativement associée au tabagisme (HR = 2,8 pour les patients non fumeurs ; $p = 0,04$) et à l'indice de performance PS (HR = 2,2 si PS ≥ 1 ; $p = 0,0097$). L'âge (HR = 1,82 si l'âge est supérieur à la médiane ($> 61,5$ ans) ; $p = 0,0437$) et l'indice de performance (HR = 2,25 si PS ≥ 1 ; $p = 0,0075$) étaient corrélés avec la survie sans progression (table 20 et figure 17). On observe une tendance pour une survie plus longue en cas de PD-L1 $\geq 50\%$, mais cette association n'est pas significative ($p = 0,12$). Ceci pourrait être dû aux faibles effectifs de patients dont le niveau d'expression de PD-L1 était disponible. En effet, cette analyse n'était pas réalisée de façon systématique.

Le SUV_{max}, le MTV et la TLG ont été stratifiées selon leur valeur médiane en deux groupes (SUV_{max} = 11,3 ; MTV = 13,1 cm³ ; TLG = 119,3). Les courbes de Kaplan-Meier montrent une survie plus longue en cas de MTV et TLG plus bas. Le test du log-rank a montré que cette différence était significative uniquement pour la TLG ($p = 0,0397$; HR = 1,96 en cas de TLG supérieure à la médiane) et la survie globale (figure 17). L'OS et la PFS médianes étaient respectivement de 642 jours et 209 jours dans le groupe de patients dont la TLG était plus basse que la médiane. Elles étaient de 235 jours et 86 jours en cas de TLG supérieure à la médiane.

Le SUV_{max} n'était pas discriminant pour la survie.

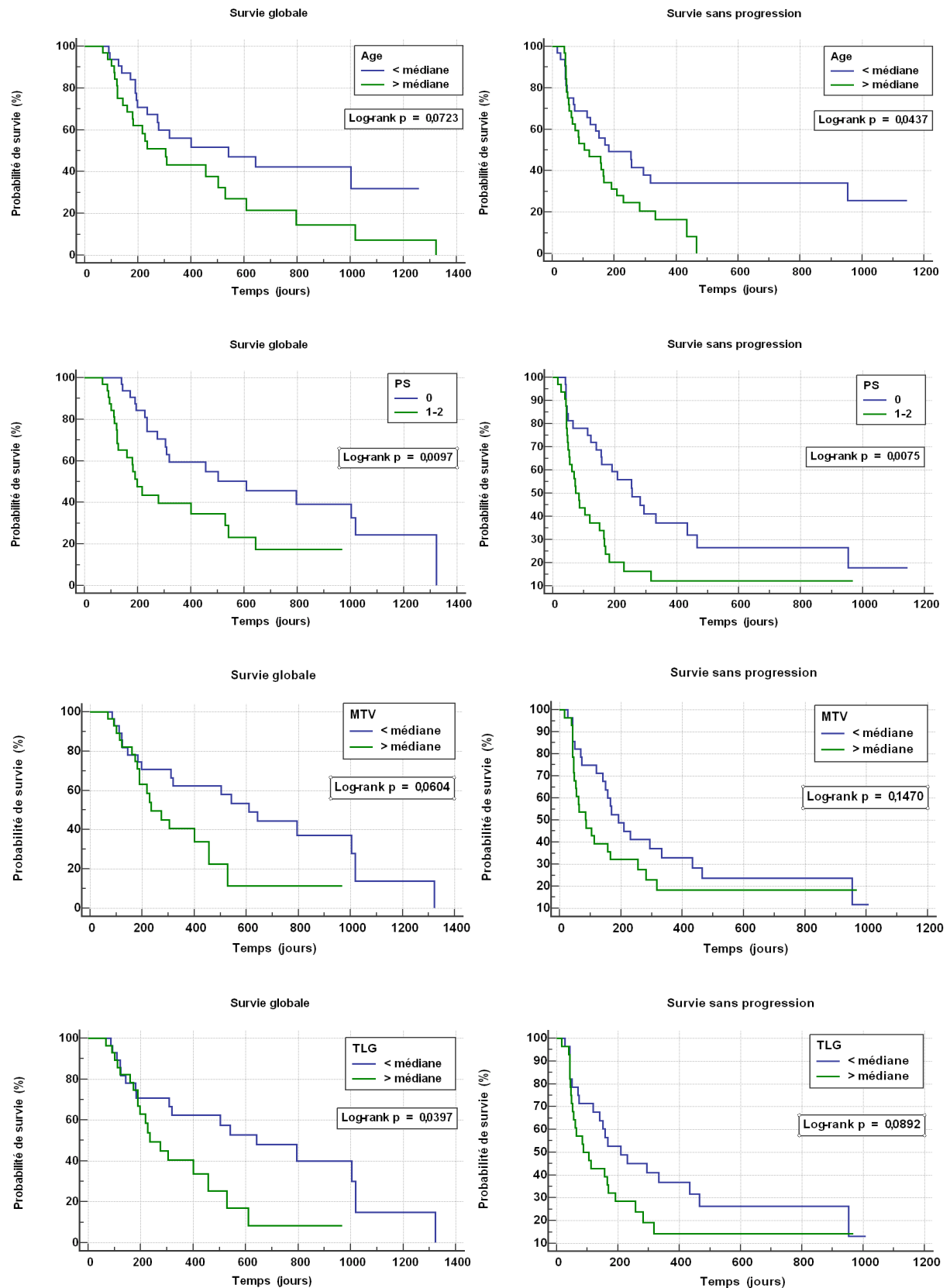


Figure 17 : Courbes de survie (survie globale (OS) et survie sans progression (PFS)) des principaux paramètres d'intérêt.

Réponse thérapeutique en TEP/TDM et survie

Au moment de l'analyse 24 patients non répondeurs (86%) et 10 patients répondeurs (38%) étaient décédés. On observe une survie significativement plus longue chez les patients répondeurs selon iPERCIST (HR = 4,53 pour le groupe des non répondeurs ; $p < 0,0001$) avec une OS médiane de 430 jours (554 ± 389 jours) contre 205 jours (261 ± 169 jours) chez les non répondeurs.

Les différentes courbes de survie en fonction du statut de la réponse selon PERCIST, iPERCIST et RECIST ont été présentées précédemment.

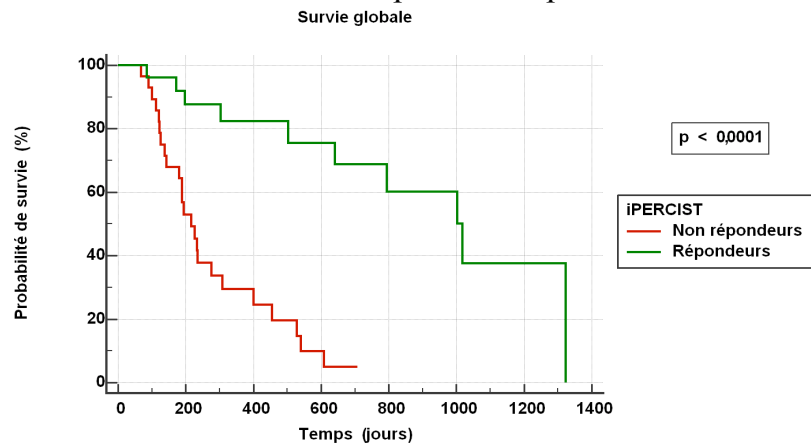


Figure 18 : Courbe de survie des patients répondeurs et non répondeurs selon iPERCIST.

Bénéfice clinique durable et survie

Au moment de l'analyse 10 patients (37%) ayant un bénéfice durable et 31 patients (84%) n'ayant pas présenté de bénéfice durable étaient décédés. On observe également une survie significativement plus longue chez les patients présentant un bénéfice clinique durable sous immunothérapie (HR = 19,1 dans le groupe NDB ; $p < 0,0001$) avec une OS médiane de 503 jours (613 ± 354 jours) contre 182 jours (228 ± 160 jours) en cas de bénéfice clinique de moins de 6 mois.

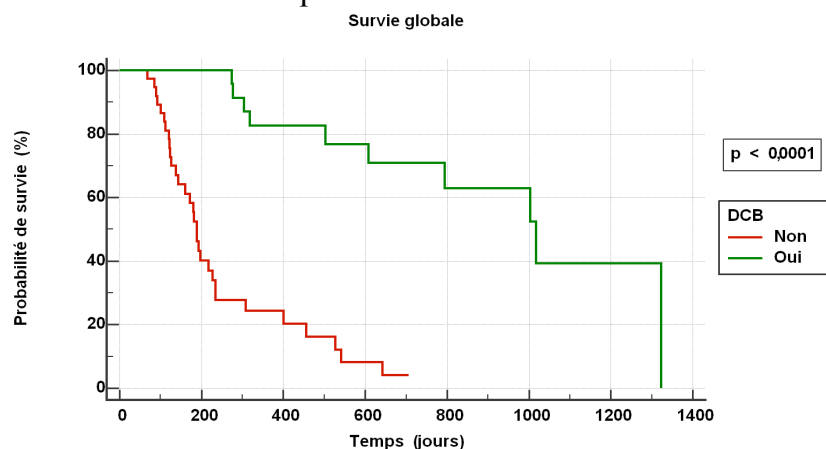


Figure 19 : Courbe de survie des patients présentant ou non un bénéfice clinique durable.

Paramètres radiomiques

Vingt paramètres TEP (5 en TEP0 et 15 en TEP1) et 25 paramètres TDM (6 en TEP0 et 19 en TEP1) non corrélés entre eux étaient significativement liés à la survie globale (Log-rank $p < 0,05$). La majorité d'entre eux étaient des caractéristiques de texture ($n=37$). Il y avait 7 paramètres du 1^{er} ordre et 1 paramètre de forme.

- **TEP0**

Les 10 meilleurs paramètres radiomiques extraits de la TEP0 avaient une valeur prédictive de la survie globale de 85% en TEP et 76% en TDM. Les plus performants en TEP étaient SDLGLE (Small Dependence Low Gray Level Emphasis) qui mesure la distribution de valeurs de bas niveau de gris au sein de groupes de voxels connexes dépendants, et RV (Run Variance, qui correspond à la variance dans les différents « run » composant une ligne (le « run » est la longueur de voxels ayant le même niveau de gris ou la même intensité dans une direction donnée)), avec des AUC de $0,87 \pm 0,04$ et $0,87 \pm 0,07$.

Les deux paramètres TDM ayant la meilleure valeur prédictive de la survie globale étaient RE (Run Entropy) qui mesure le caractère aléatoire de la répartition des « runs » et des niveaux de gris dans l'image (une valeur élevée traduit une texture plus hétérogène), et MP (Maximum Probability) qui décrit la présence de la paire prédominante de voxels d'intensité voisine, avec des AUC respectives de $0,81 \pm 0,09$ et $0,80 \pm 0,09$.

- **TEP1**

La valeur prédictive moyenne des meilleurs paramètres TEP et TDM extraits de TEP1 était comparable à celle des paramètres en TEP0 (83% et 76%).

Les deux paramètres TEP les plus performants étaient HGLZE (High Gray Level Zone Emphasis) qui mesure la distribution des valeurs de haut niveau de gris dans l'image (une valeur haute traduit une texture hétérogène), et RV (Run Variance), avec des AUC de $0,85 \pm 0,06$ et $0,84 \pm 0,11$.

Le paramètre TDM le plus performant était le contraste qui évalue la variation des valeurs d'intensité entre voxels voisins mais également la gamme de niveaux de gris dans l'ensemble de l'image (une valeur élevée signifie que la gamme des niveaux de gris est large et que la variation entre voxels voisins est importante), avec une AUC de $0,83 \pm 0,07$.

- **TEP2**

Le meilleur paramètre TEP était un paramètre du 1^{er} ordre, Skewness, qui décrit l'asymétrie de la distribution des valeurs d'intensité autour de la valeur moyenne, avec une AUC de $0,97 \pm 0,02$. Le paramètre TDM le plus performant était JE (Joint Entropy) qui mesure la variabilité des valeurs d'intensité de voisinage dans l'image, avec une AUC de 1. Ces valeurs sont surestimées en raison des faibles effectifs ($n=15$).

- **Delta-radiomiques**

Les delta-radiomiques en TEP et TDM avaient de moins bonnes performances que celles des paramètres extraits des images pré-thérapeutiques et lors du 1^{er} bilan (76% pour les delta-TEP et 73% pour les delta-TDM, en considérant la moyenne des meilleurs paramètres).

Le paramètre delta-TEP le plus performant était la variation de la complexité de l'image, un paramètre de texture (une image complexe n'est pas uniforme et on peut observer des changements rapides d'intensité des niveaux de gris), avec une AUC de $0,78 \pm 0,11$

Le meilleur paramètre delta-TDM était la variation de GLNN (Gray Level Non uniformity Normalized) qui mesure la variabilité de l'intensité des niveaux de gris dans l'image (plus la valeur est basse plus l'image est homogène), avec une AUC de $0,74 \pm 0,11$.

Catégorie	Paramètre	Moyenne $\pm$ écart-type	Valeurs extrêmes
Clinique	PS	$0,679 \pm 0,09$	0,583 – 0,823
TEP0	SDLGLE	$0,872 \pm 0,04$	0,821 – 0,943
TEP1	HGLZE	$0,850 \pm 0,05$	0,765 – 0,921
Delta-TEP	Complexity	$0,776 \pm 0,11$	0,574 – 0,963
TDM0	Run Entropy	$0,809 \pm 0,09$	0,685 – 0,965
TDM1	Contrast	$0,831 \pm 0,07$	0,733 – 0,940
Delta-TDM	GLNN	$0,736 \pm 0,11$	0,510 – 0,916

Table 22 : Principaux paramètres d'intérêt dans la prédiction de la survie globale.

Catégorie	Paramètre	Log-rank p	Cox p	Hazard Ratio
TEP0	Kurtosis	0,0005	0,001	1,9
	Entropy	0,002	0,003	1,76
	Skewness	0,002	0,003	1,75
TDM0	Energy	0,001	0,002	1,8
	Run Entropy	0,003	0,004	1,74
	Small Area Emphasis	0,003	0,004	1,72
TEP1	Difference Entropy	0,00005	0,0002	2,26
	Contrast	0,0004	0,001	2,08
	Coarseness	0,002	0,003	2,04
TDM1	Busyness	0,0001	0,0004	2,41
	LALGLE	0,0002	0,0008	2,32

Table 23 : Performance des meilleurs paramètres radiomiques en analyse de survie.

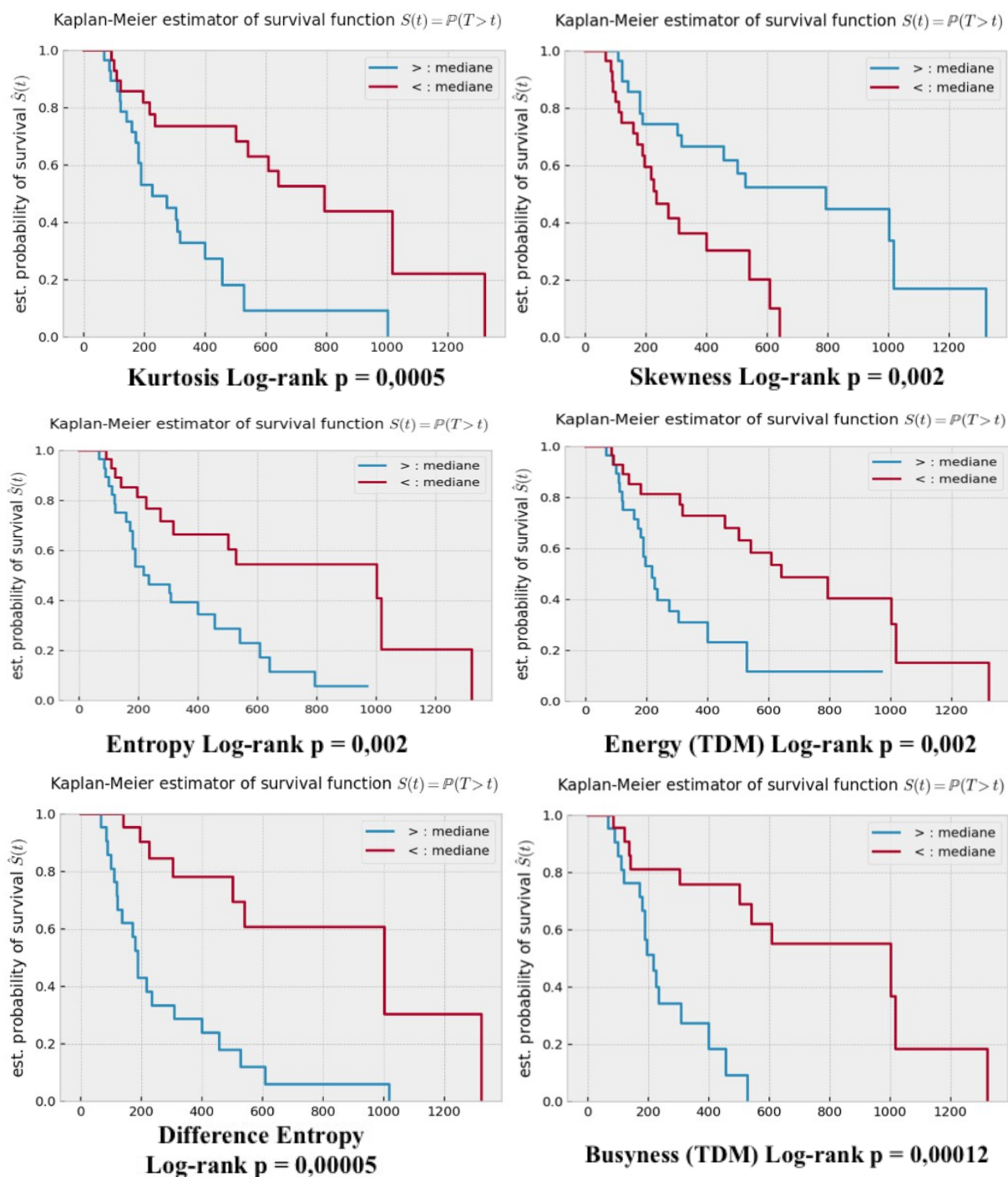


Figure 20 : Courbes de survie globale en fonction des paramètres radiomiques TEP et TDM les plus discriminatifs.

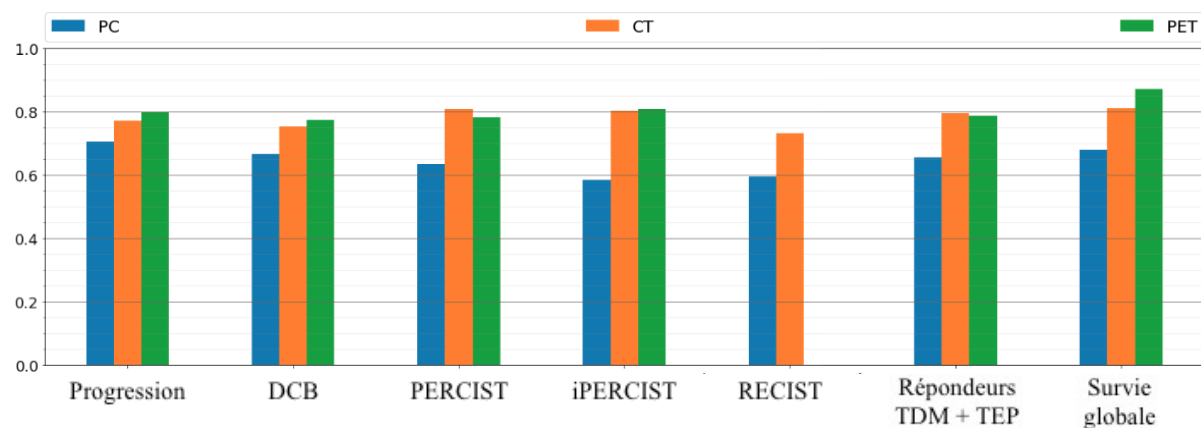


Figure 21 : Comparaison des AUC des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques en situation pré-thérapeutique (TEP0).

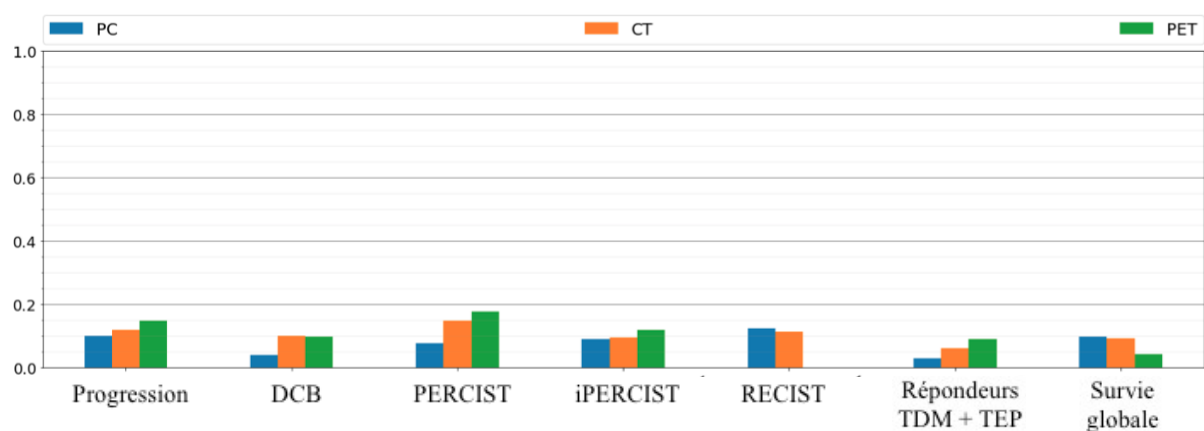


Figure 22 : Comparaison des écart-types des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques en situation pré-thérapeutique (TEP0).

Catégorie	AUC $\geq 0,65$ et $< 0,70$			AUC $\geq 0,70$ et $< 0,80$			AUC $\geq 0,80$		
	Réponse	DCB	Survie	Réponse	DCB	Survie	Réponse	DCB	Survie
Clinique	0	1	3	0	0	0	0	0	0
TEP0	85	11	139	108	5	579	1	0	104
TDM0	39	0	27	54	1	27	1	0	1
TEP1	60	21	20	274	83	82	20	26	13
TDM1	21	20	4	134	145	12	27	84	2
Delta-TEP	27	42	11	46	85	37	0	1	0
Delta-TDM	7	20	3	24	249	4	0	61	0

Table 24 : Nombre de paramètres cliniques et radiomiques (pré-thérapeutiques et lors du 1^{er} bilan) dont les valeurs prédictives moyennes sont supérieures à 65%, 70% et 80%.

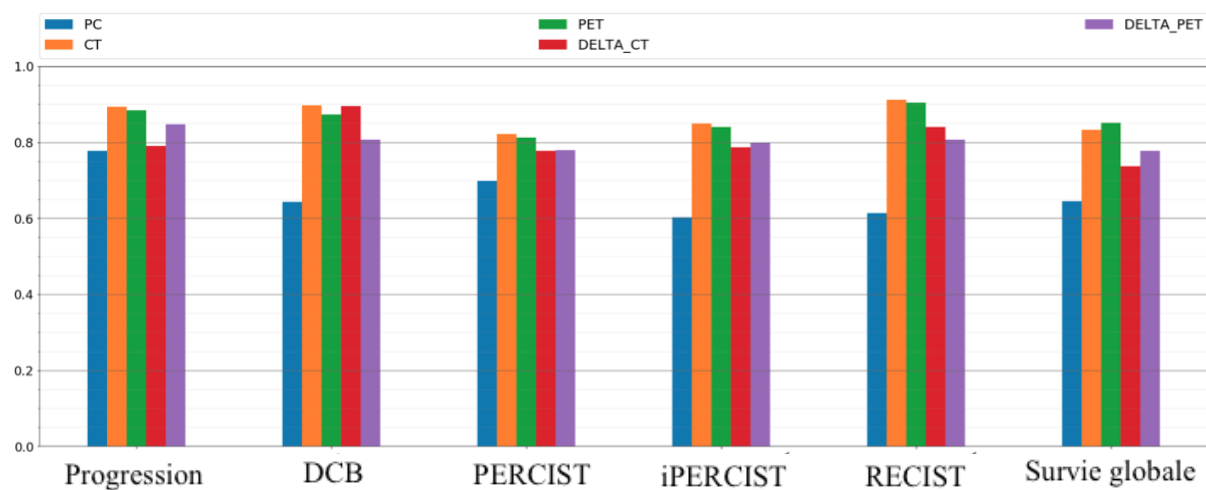


Figure 23 : Comparaison des AUC des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques lors de la première évaluation sous traitement (TEP1).

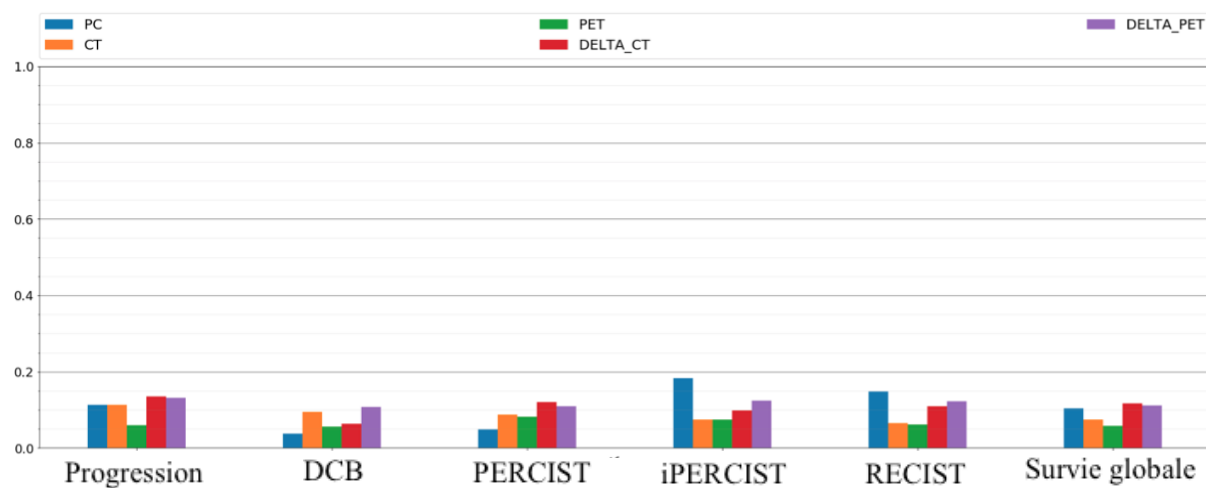


Figure 24 : Comparaison des écart-types des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques lors de la première évaluation sous traitement (TEP1).

IV. Discussion

Le cancer bronchique constitue la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé et son pronostic reste sombre malgré les progrès thérapeutiques récents. L'introduction de l'immunothérapie ces dernières années pour la prise en charge des cancers bronchiques localement avancés ou métastatiques a montré une amélioration du pronostic en terme de survie globale et de survie sans progression. Elle ne permet toutefois d'obtenir un bénéfice clinique durable que chez 20-50% des patients (65). L'identification précoce des patients susceptibles de bénéficier de ce traitement est donc cruciale.

La TEP au FDG est utilisée en pratique courante pour le diagnostic et le suivi des cancers bronchiques mais il existe encore peu de données quant à son rôle dans l'évaluation de ces patients sous immunothérapie.

Un des objectifs de cette étude était de décrire les profils de réponse observés au cours du traitement et d'identifier les différences de classification obtenues en TEP et en TDM.

Le mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 diffère des chimiothérapies conventionnelles, et a entraîné l'apparition de nouveaux profils de réponse, rendant l'interprétation des examens d'imagerie plus complexe. Les délais de réponse peuvent être retardés et l'infiltration tumorale par les cellules immunitaires peut induire une majoration initiale des lésions.

Afin de prendre en compte ces réponses atypiques nous avons choisi d'évaluer les patients selon la classification iPERCIST proposée par Goldfarb et al. en 2019 (68). Nous avons ainsi identifié 4 pseudoprogessions, soit chez 6% des patients, ce qui concorde avec les proportions observées dans d'autres études (70). L'ensemble de ces patients a par la suite obtenu un bénéfice clinique durable. Ceci est en accord les précédents travaux qui ont observé que la survenue d'une pseudoprogession était un facteur de bon pronostic (69,79,71). Il est donc important de pouvoir identifier ces profils de réponse afin de ne pas arrêter prématurément un traitement susceptible d'être efficace.

Par ailleurs dans le groupe de 40 patients ayant bénéficié d'une TEP et d'une TDM d'évaluation, 50% étaient classés en progression (dont 10% ont obtenu un DCB), 20% en maladie stable (dont 75% de DCB), et 30% en réponse partielle ou complète (dont 83% de DCB) selon iPERCIST. L'évaluation selon RECIST a identifié 55% des patients en progression (dont 18% de DCB), 22,5% en maladie stable (dont 89% de DCB) et 22,5% en réponse partielle (dont 78% de DCB). Parmi les patients en réponse partielle selon iPERCIST, 7,5% étaient classés en maladie stable ou progression selon RECIST et ont obtenu un bénéfice clinique durable. Un cas de réponse complète avec iPERCIST était classé en maladie stable selon RECIST et était toujours contrôlé sous traitement au moment de l'analyse (52 cures). Trois progressions selon RECIST étaient classées en réponse selon iPERCIST : 2 patients en maladie stable (dont l'un d'eux a obtenu un DCB) et 1 en réponse partielle (avec DCB). Ces données ainsi que les courbes de survie obtenues pour ces classifications (figure 16) sont en faveur d'une meilleure identification des cas de réponse partielle en TEP, comme dans l'étude de

Rossi et al (102). Ces résultats sont toutefois à nuancer. En effet, l'effectif des patients était assez faible. De plus, il aurait été intéressant de comparer ces réponses à celles obtenues avec iRECIST mais ces données n'étaient pas disponibles pour la majorité des patients ayant été recrutés avant 2018.

L'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales était jusqu'à présent un critère important dans le choix de la stratégie thérapeutique. Or, environ 10% des patients dont les tumeurs n'expriment pas le PD-L1 répondent au traitement et inversement la réponse n'est pas assurée en cas d'expression élevée de ce marqueur (11, 12, 19, 20). La recherche d'autres biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique et de la survie est donc un enjeu majeur.

Dans cette étude nous avons ainsi cherché à évaluer la capacité des paramètres extraits de la TEP/TDM pré-thérapeutique et des examens de suivi à prédire la réponse au traitement, un bénéfice clinique durable et la survie.

Tout d'abord nous avons étudié la capacité des paramètres cliniques à discriminer les patients en termes de réponse (selon les critères d'évaluation en TEP et TDM), de DCB et de survie.

Le bénéfice clinique durable était associé à un indice de performance bas ($PS=0$) et au stade tumoral (stade III vs IV). La survie sans progression était significativement plus courte en cas de $PS \geq 1$ ($HR = 2,25$) et chez les patients dont l'âge était supérieur à 61,5 ans ($HR = 1,82$). La survie globale était également corrélée au PS. Les courbes de Kaplan-Meier montrent une meilleure survie globale en cas de $PD-L1 \geq 50\%$ et dans le groupe des patients dont l'âge était supérieur à 61,5 ans, mais cette différence n'était pas significative. Ces résultats concordent avec ceux de Seban et al. (80) et Nardone et al. (92). La survie globale était plus longue chez les patients fumeurs, ce qui diverge de ce qui est observé dans la littérature. Ce résultat est probablement biaisé en raison des faibles effectifs avec un déséquilibre entre le groupe des patients fumeurs ($n = 60$) et celui des non fumeurs ($n = 4$).

Aucun paramètre clinique n'était discriminant pour la réponse thérapeutique.

Nous nous sommes ensuite intéressé à la valeur prédictive du SUV et des paramètres volumétriques (MTV et TLG) en TEP/TDM.

En routine, le SUV_{max} de la lésion la plus hypermétabolique sert de référence pour évaluer la réponse thérapeutique. C'est une valeur facile à mesurer et plusieurs études ont montré qu'un SUV_{max} élevé était associé à l'agressivité tumorale et à un mauvais pronostic. Son potentiel rôle prédictif a ainsi été exploré dans plusieurs études.

Takada et al. (82) ont observé que les patients avec un SUV_{max} plus élevé ($\geq 11,16$) avaient de plus grande chance de répondre au traitement. Cette importante activité glycolytique serait le reflet de l'infiltration lymphocytaire tumorale induite par la réactivation du système immunitaire par les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1. Grizzi et al. (83) ont mis en évidence que des valeurs de SUV plus basses en situation pré-thérapeutique ($SUV_{max} \leq 17,1$ et $SUV_{moyen} \leq 8,3$) seraient associées à un plus mauvais pronostic avec un risque élevé de maladie hyperprogressive.

Evangelista et al., ont au contraire montré que le SUV_{max-wb} était

significativement plus élevé chez les non répondeurs. A la différence des autres équipes, ils ont considéré la somme des SUV_{max} de l'ensemble des lésions hypermétaboliques en TEP au FDG chez 32 patients sous nivolumab.

A l'inverse des travaux cités, dans notre étude le SUV n'avait aucun pouvoir prédictif. Ceci est en accord avec plusieurs études récentes qui suggèrent que d'autres paramètres, comme les caractéristiques volumétriques, auraient une valeur prédictive supérieure à celle du SUV (80,90). Ceci incite à ne pas se limiter au SUV, qui est par ailleurs influencé par de nombreux facteurs (glycémie du patient, protocole d'acquisition des images, ...).

Dans cette étude, des valeurs plus basses de TLG ($< 123,4$) lors de l'examen pré-thérapeutique étaient associées à une survie globale plus longue et à la réponse thérapeutique. Les courbes de Kaplan-Meier montrent une meilleure survie globale en cas de MTV bas ($< 13,1$ mL) mais cette association n'était pas significative. Le MTV et la TLG n'étaient pas significativement associés au bénéfice clinique durable, tout comme le MTV avec la réponse thérapeutique.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs études (80, 88, 89, 90, 91, 92). Kaira et al. (88) ont montré que la TLG était un facteur indépendant prédictif de la survie. Plus récemment, Polverari et al. (90) ont observé que le MTV et la TLG étaient significativement plus bas chez les patients répondeurs dans une étude rétrospective sur 57 patients.

Afin de rechercher d'autres biomarqueurs plus discriminants nous avons ensuite étudié la valeur pronostique des paramètres radiomiques dérivés de la TEP/TDM pré-thérapeutique et des examens de suivi. En effet, la radiomique est une discipline en plein développement qui permet de caractériser plus finement les lésions tumorales mais dont l'application dans l'évaluation des patients sous immunothérapie pour un cancer bronchique a encore été peu explorée.

De nombreux paramètres radiomiques TEP et TDM étaient corrélés à la réponse thérapeutique, au bénéfice clinique durable et à la survie avec une valeur prédictive supérieure à 80% pour certains d'entre eux. Les plus performants étaient des paramètres de texture pour la grande majorité. Leurs performances étaient supérieures à celle du volume et des paramètres cliniques. De façon globale, les paramètres TEP et TDM extraits de TEP1 avaient de meilleures valeurs prédictives que ceux en TEP0 (de l'ordre de 10-15% pour le DCB et 5% pour la réponse thérapeutique), à l'exception de la prédiction de la survie où les performances en TEP0 et TEP1 étaient comparables. Les AUC des paramètres en TEP2 allaient jusqu'à 1 pour prédire le bénéfice clinique durable mais ces résultats étaient biaisés en raison des faibles effectifs ($n = 15$). Les paramètres TDM et TEP avaient des performances comparables dans les différentes catégories étudiées, en dehors de la prédiction de la survie où on observe une supériorité des caractéristiques TEP de l'ordre de 5-10%.

Les paramètres delta-radiomiques, notamment delta-TDM, avaient des performances supérieures à ceux des paramètres en TEP0 pour prédire le DCB (de l'ordre de 10%).

Parmi les meilleurs paramètres de texture dans la prédiction de la réponse au

traitement on peut citer IMC1 (TEP) et Joint Entropy (TEP) en TEP0 avec une AUC moyenne de $0,80 \pm 0,11$, Joint Entropy (TEP) et SAE (TDM) en TEP1 avec une AUC moyenne de $0,845 \pm 0,07$. Il y avait également quelques paramètres de forme performants comme le diamètre maximal 2D dans le plan axial et le ratio Surface/Volume. Les paramètres delta-radiomiques comme les variations de l'énergie avaient des performances similaires à ceux de TEP0.

Dercle et al. (95) ont inclus rétrospectivement 92 patients suivis pour un cancer pulmonaire et éligibles à un traitement par nivolumab. Ils ont cherché à élaborer un modèle radiomique permettant de prédire la réponse au nivolumab en sélectionnant 8 paramètres et en évaluant leur variation entre la TDM pré-thérapeutique et une TDM d'évaluation après 8 semaines de traitement. Ces delta-radiomiques étaient regroupés en 3 catégories selon qu'ils caractérisaient le changement du volume tumoral, l'hétérogénéité (dont IMC1, entropie et contraste) et les contours de la lésion. Les performances de leur modèle étaient équivalentes à celles des paramètres de notre étude avec une AUC moyenne de 0,80 (0,69-0,89) pour identifier la sensibilité au traitement. Ils ont trouvé que la diminution de la masse tumorale, de l'hétérogénéité tumorale et de l'irrégularité des contours étaient prédictifs de la réponse au traitement.

Parmi les meilleurs paramètres pour prédire le bénéfice clinique durable on peut citer DNUN (TEP) et HGLZE (TEP) en TEP0 avec une AUC moyenne de $0,74 \pm 0,12$, IMC2 (TEP), le diamètre maximal 2D (TEP) et busyness (TDM) en TEP1 avec une AUC moyenne de $0,88 \pm 0,06$. HGLZE a été décrit dans la littérature comme étant le reflet de l'agressivité locale d'une tumeur. Des valeurs élevées de busyness et IMC traduisent une lésion hétérogène.

Mu et al. (93) ont cherché à prédire le bénéfice clinique durable chez 146 patients suivis pour un CBNPC traité par immunothérapie au moyen de paramètres radiomiques extraits de la TEP/TDM pré-thérapeutique et des paramètres delta-radiomiques lorsque des examens de suivi avaient été réalisés. Ils ont également mis au point des paramètres extraits des images TEP/TDM fusionnées. Ils ont trouvé que les patients ayant des tumeurs hétérogènes avaient plus de chance d'obtenir un bénéfice clinique durable (meilleure AUC de 0,86 (0,79-0,93), AUC de 0,89 pour le modèle combinant indice de performance et paramètres radiomiques et AUC de 0,82 (0,63-1) pour les delta-radiomiques) et de meilleures survies. Nous avons observé l'inverse dans notre étude. En effet, les tumeurs les plus hétérogènes étaient associées à une survie plus courte. Ces résultats ne sont toutefois pas complètement comparables car la méthodologie et le type de paramètres radiomiques étudiés diffèrent (paramètres sur images fusionnées pour Mu et al.).

De nombreux paramètres TEP et TDM étaient associés à la survie de façon significative, avec une excellente valeur prédictive moyenne pour les 10 meilleurs paramètres TEP (85% en TEP0 et 83% en TEP1). De façon générale, l'hétérogénéité tumorale était un facteur de mauvais pronostic avec une survie globale plus courte. Cette hétérogénéité se traduit par exemple par des valeurs élevées de kurtosis, d'énergie, d'entropie, de busyness, de contraste et au contraire des valeurs plus basses de corrélation et de coarseness. L'entropie est un paramètre connu pour être lié à l'agressivité tumorale (caractère invasif et rapidité de progression) dans la littérature (92).

Ces résultats concordent avec ceux observés dans d'autres études. Nardone et al. (92) ont mis au point un score de texture chez 55 patients. Ils ont trouvé que de hautes valeurs d'entropie et un score bas de corrélation étaient de mauvais pronostic.

En TEP1, on observe que les hautes valeurs de contraste et de busyness étaient significativement liées à une survie plus courte et que des valeurs hautes de coarseness étaient associées à une meilleure survie globale. Ahn et al. (59) avaient quant à eux montré que le contraste et le busyness étaient capables de prédire la récurrence chez les patients traités chirurgicalement. Une valeur basse de coarseness était un biomarqueur pronostique indépendant associé à un risque de récurrence élevé. Ceci va à l'encontre de ce qui était observé par Cook et al. (60) qui avaient montré que des valeurs élevées de busyness et de contraste étaient associées à la réponse thérapeutique et à une survie sans progression plus longue ; et que des valeurs élevées de coarseness étaient prédictives de survies (OS et PFS) plus courtes. Ceci suggère que les tumeurs hétérogènes répondraient mieux au traitement par radio-chimiothérapie qu'à l'immunothérapie.

Cette étude a plusieurs limites. Son caractère rétrospectif peut être responsable de données manquantes et d'une sélection des patients avec une population plus hétérogène.

Le faible effectif de notre population d'étude peut être une source de biais notamment dans certains sous-groupes comme nous avons pu l'observer avec les patients fumeurs et non fumeurs. Il n'y avait pas de critères de sélection stricts : les patients ont été traités en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne avec 6 schémas thérapeutiques différents, les délais étaient variables entre la TEP/TDM pré-thérapeutique et le début du traitement (de quelques jours à 3 mois maximum). Des patients ayant été traités chirurgicalement ont également été inclus. Dans ce cas la lésion segmentée était la lésion pulmonaire secondaire la plus volumineuse et hypermétabolique. Cette absence de sélection a des inconvénients mais notre population était ainsi représentative de celle observée en routine clinique.

Le fait que le recrutement des patients ait été effectué sur plusieurs années (2016 à 2020) explique l'apparition progressive des différentes molécules d'immunothérapie et leur association à de la chimiothérapie. Avant 2019, 37 patients (88%) ont reçu du nivolumab en monothérapie et 5 patients (12%) ont été traités par pembrolizumab en monothérapie en 2^{ème} ligne dont la première AMM remonte à 2017. A partir de 2019 les schémas thérapeutiques se sont diversifiés.

Avec l'arrivée des nouvelles molécules d'immunothérapie l'étude du statut PD-L1 a pris de l'importance. Parmi les 42 patients inclus avant 2019, seulement 16 (38%) avaient bénéficié de cette analyse. A partir de 2019, 18 patients (82%) parmi les 22 inclus ont eu cette analyse. Ceci explique le grand nombre de données manquantes et les faibles effectifs des sous-groupes selon le statut PD-L1 ayant entraîné un manque de puissance lors de nos analyses.

Peu de patients avaient bénéficié d'une 2^{ème} TEP/TDM d'évaluation mais ceci s'explique par le fait que cet examen n'est pas recommandé de façon systématique dans le suivi des cancers pulmonaires.

Pour prendre en compte le caractère limité de certains sous-groupes de patients nous avons adapté les tests statistiques et utilisé des approches non paramétriques.

L'analyse radiomique requière une standardisation des protocoles d'exams,

des méthodes de rééchantillonnage des images, de segmentation des lésions etc... Ici nous avons tenté de réduire la variabilité intra-observateur des volumes tumoraux étudiés en utilisant un algorithme semi-automatique robuste (FLAB). Les tests statistiques utilisés pour prédire la réponse au traitement ont reposé sur l'utilisation des principes d'apprentissages et de validation sur de multiples combinaisons de la base de données (méthode de régression linéaire avec Bootstrap) afin de produire des prédictions robustes.

Les examens ont été acquis sur deux machines différentes en raison du changement des caméras en 2019. La majorité des examens (80%) ont été acquis sur l'ancienne machine. Les images n'ont pas été normalisées aux vues des faibles effectifs. Il pourrait être intéressant de reprendre les données et de les tester après avoir effectué une harmonisation.

Les résultats que nous avons obtenus sont encourageants mais ils nécessitent d'être validés sur une nouvelle cohorte prospective, éventuellement multicentrique, dans des conditions plus standardisées.

V. Conclusion

L'arrivée de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers bronchiques localement avancés et métastatiques a amélioré la survie des patients mais ne permet d'obtenir un bénéfice clinique durable que dans 20 à 50% des cas. La recherche de biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement est donc un enjeu majeur.

Notre étude a montré que les paramètres radiomiques extraits des examens TEP/TDM pré-thérapeutique et de suivi ainsi que leur variation au cours du traitement pouvaient jouer un rôle dans la prédiction de la réponse thérapeutique, du bénéfice clinique et de la survie des patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules traité par immunothérapie.

Ces résultats encourageants nécessitent maintenant d'être validés dans une cohorte prospective, éventuellement multicentrique, dans des conditions plus standardisées.

Références bibliographiques

1. Trédaniel J. Evolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde. Revues des maladies respiratoires, Volume 10, Issue 3, Octobre 2018, Pages 182-185
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Vol. 1
3. Couraud S, Toffart AC, Souquet PJ, et al. Cancer bronchique non à petites cellules, 16ème édition. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique.
4. Terme M. et Tanchot C, «Système immunitaire et tumeurs», Ann. Pathol., vol.37, n 1, p.11- 17, févr. 2017.
5. Galaine J, Godet Y, et Adotévi O, « Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T », Bull. Cancer (Paris), vol. 103, p. S127- S131, nov. 2016.
6. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 2002 ; 3 : 991-8.
8. Ileana E, Champiat S, et Soria JC, « Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses», Bull.Cancer(Paris), vol.100, n°6, p. 601- 610, juin 2013.
9. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 05 septembre 2018 » – OPVIDO – Avis CT16847
10. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 05 décembre 2018 » – OPVIDO – Avis CT17114
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-135.
12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-1639.
13. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 03 mai 2017 » – KEYTRUDA – Avis CT15634
14. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 20 février 2019 » – KEYTRUDA – Avis CT17280
15. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 07 novembre 2018 » – KEYTRUDA – Avis CT17344
16. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 09 octobre 2019 » – KEYTRUDA – Avis CT17673
17. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 17 mai 2017 » – KEYTRUDA – Avis CT15941

18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-546.
21. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830.
22. Pacheco JM. KEYNOTE-407 : changing the way we treat stage IV squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):148-153.
23. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.
24. HAS, « Commission de la transparence du 09 octobre 20219» - TECENTRIQ - Avis CT17655
25. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-937.
26. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
27. HAS, « Commission de la Transparence du 06 février 2019 » - IMFINZI - Avis CT17432.
28. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):e5]. *Lancet*.
29. Paz-Ares L, Villegas A, Daniel D et al. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy (CRT) in patients with Stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. ESMO 2017 ; abstract LBA1_PR.
30. Josée M. Zijlstra, Coreline N. Burggraaff, Marie José Kersten, Sally F. Barrington. FDG-PET as a biomarker for early response in diffuse large B-cell lymphoma as well as in Hodgkin lymphoma? Ready for implementation in clinical practice? *Haematologica* Nov 2016, 101 (11) 1279-1283; DOI: 10.3324/haematol.2016.142752

31. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016;61(13):R150-R166.
32. Bianconi, Francesco & Palumbo, Isabella & Spanu, Angela & Nuvoli, Susanna & Fravolini, mario & Palumbo, Barbara. (2020). PET/CT radiomics in lung cancer: An overview. *Applied Sciences*. 10. 1718. 10.3390/app10051718.
33. Lee G, Park H, Bak SH, Lee HY. Radiomics in Lung Cancer from Basic to Advanced: Current Status and Future Directions. *Korean J Radiol*. 2020;21(2):159-171.
34. Liu Z, Wang S, Dong D, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303-1322. 2019 Feb 12.
35. Ha S, Choi H, Paeng JC, Cheon GJ. Radiomics in Oncological PET/CT: a Methodological Overview. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(1):14-29.
36. Van Velden, F.H.P., Kramer, G.M., Frings, V. et al. Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [18F]FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation. *Mol Imaging Biol* 18, 788–795 (2016).
37. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(6):881-893.
38. Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(4):663-672.
39. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice?. *Insights Imaging*. 2012;3(6):573-589.
40. Meng Y, Sun J, Qu N, Zhang G, Yu T, Piao H. Application of Radiomics for Personalized Treatment of Cancer Patients. *Cancer Manag Res*. 2019;11:10851-10858. 2019 Dec 30.
45. Mayerhoefer ME, Materka A, Langa G, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488-495.
46. Manafi-Farid R, Karamzade-Ziarati N, Vali R, Mottaghy FM, Beheshti M. 2-[18F]FDG PET/CT radiomics in lung cancer: An overview of the technical aspect and its emerging role in management of the disease, *Methods* (2020). 2020;S1046-2023(19)30325-1.
47. Kim, S.K., et al., Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. 48(2): p. 214-220.
48. Zhang, R., et al., Potential feature exploration and model development based on 18F-FDG PET/CT images for differentiating benign and malignant lung lesions. *European journal of radiology*, 2019. 121: p. 108735.

49. Balagurunathan, Y.; Schabath, M.; Wang, H.; Liu, Y.; Gillies, R. Quantitative Imaging features Improve Discrimination of Malignancy in Pulmonary nodules. *Sci. Rep.* 2019, 9, 8528.
50. Hyun SH, Ahn MS, Koh YW, Lee SJ. A Machine-Learning Approach Using PET-Based Radiomics to Predict the Histological Subtypes of Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2019;44(12):956-960.
51. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol.* 2015;114(3):345-350.
52. Lopci E, Toschi L, Grizzi F, Rahal D, Olivari L, Castino GF, et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1954–61.
53. Yanarateş A, Yazici B. Volumetric PET parameters can predict overall survival in advanced lung adenocarcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2020;39(1):3-8.
54. Krarup MMK, Nygård L, Vogelius IR, et al. Heterogeneity in tumours: Validating the use of radiomic features on 18F-FDG PET/CT scans of lung cancer patients as a prognostic tool. *Radiother Oncol.* 2020;144:72-78. doi:10.1016/j.radonc.2019.10.012
55. Castello A, Toschi L, Rossi S, et al. Predictive and Prognostic Role of Metabolic Response in Patients With Stage III NSCLC Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(1):28-36.
56. Franceschini D, Cozzi L, De Rose F, et al. A radiomic approach to predicting nodal relapse and disease-specific survival in patients treated with stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer. 2019 Nov 13. *Strahlenther Onkol.* 2019;10.1007/s00066-019-01542-6.
57. Dissaux G, Visvikis D, Da-Ano R, et al. Pretreatment 18F-FDG PET/CT Radiomics Predict Local Recurrence in Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Study. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine.* 2020 Jun;61(6):814-820.
58. Kirienko, M.; Cozzi, L.; Antunovic, L.; Lozza, L.; Fogliata, A.; Voulaz, E.; Rossi, A.; Chiti, A.; Sollini, M. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 207–217.
59. Ahn HK, Lee H, Kim SG, Hyun SH. Pre-treatment 18F-FDG PET-based radiomics predict survival in resected non-small cell lung cancer. *Clin Radiol.* 2019;74(6):467-473.
60. Cook, G.J., et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy ? *Journal of nuclear medicine*, 2013. 54(1):19-26

61. Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, Chicklore S, Loi HY, Sharma B, et al. Non-small cell lung cancer treated with erlotinib: heterogeneity of 18F-FDG uptake at PET—Association with treatment response and prognosis. *Radiology* 2015;276:883-893
62. Salaun PY, Abgral R, Malard O, Quere S, Quéré G, et al.. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bulletin du Cancer, John Libbey Eurotext*, 2019, 106 (3), pp.262-274.
63. Dubreuil J, Cachin F, Berriolo-Ridinger A, Skanjeti A. (2017). Critères d'interprétation en imagerie cancérologique solide : RECIST, PERCIST.... *Médecine Nucléaire*. 41. 10.1016/j.mednuc.2017.02.010.
64. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999;35: 1773–82.
65. Tunali I, Gray JE, Qi J, et al. Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: An early report. *Lung Cancer*. 2019;129:75-79.
66. Ferrara, R.; Mezquita, L.; Texier, M.; Lahmar, J.; Audigier-Valette, C.; Tessonier, L.; Mazieres, J.; Zalcman, G.; Brosseau, S.; Le Moulec, S.; et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018, 4, 1543–1552.
67. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on (18)F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:376–83.
68. Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia K, Zelek L, Soussan M. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST. *EJNMMI Res*. 2019;9:8.
69. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2018;88:38-47.
70. Humbert O, Cadour N, Paquet M, Schiappa R, Poudenx M, Chardin D, et al. (18)FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019.
71. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated Beyond Progression [published correction appears in *Clin Lung Cancer*. 2020 Jul;21(4):e239]. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):178-185.e2.

72. Castello A, Rossi S, Toschi L, Mazziotti E, Lopci E. Hyper-progressive Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Checkpoint Inhibitors: The Role of (18)F- FDG PET/CT. *J Nucl Med: Off Publ, Soc Nucl Med*. 2019.
73. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46: 238–50.
74. Aide N, De Pontdeville M, Lopci E. Evaluating response to immunotherapy with 18F-FDG PET/CT: where do we stand?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1019-1021.
75. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):374-378.
76. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216954. Published 2019 May 14.
77. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma. *J Nucl Med: Off Publ, Soc Nucl Med*. 2017;58:1421–8.
78. Ito, K.; Teng, R.; Schöder, H.; Humm, J.L.; Ni, A.; Michaud, L.; Nakajima, R.; Yamashita, R.; Wolchok, J.D.; Weber, W.A. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J. Nucl. Med*. 2019, 60, 335–341.
79. Castello A, Toschi L, Rossi S, Mazziotti E, Lopci E. The immune-metabolic-prognostic index and clinical outcomes in patients with non-small cell lung carcinoma under checkpoint inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(5):1235-1243.
80. Seban RD, Mezquita L, Berenbaum A, Dercle L, Botticella A, Le Pechoux C, et al. Baseline metabolic tumor burden on FDG PET/ CT scans predicts outcome in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019.
81. Jiang M, Sun D, Guo Y, et al. Assessing PD-L1 Expression Level by Radiomic Features From PET/CT in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients: An Initial Result. *Acad Radiol*. 2020;27(2):171-179.
82. Takada K, Toyokawa G, Yoneshima Y, Tanaka K, Okamoto I, Shimokawa M, et al. (18)F-FDG uptake in PET/CT is a potential predictive biomarker of response to anti-PD-1 antibody therapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2019;9:13362.
83. Grizzi, F.; Castello, A.; Lopci, E. Is it time to change our vision of tumor metabolism prior to immunotherapy? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 1072–1075.
84. Evangelista, L.; Cuppari, L.; Menis, J.; Bonanno, L.; Reccia, P.; Frega, S.; Pasello, G. 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer patients: A potential predictive biomarker of response to immunotherapy. *Nucl. Med. Commun*. 2019, 40, 802–807.

85. Lopci E, Toschi L, Grizzi F, Rahal D, Olivari L, Castino GF, et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1954–61.
86. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1180-1191.
87. Khorrami M, Prasanna P, Gupta A, et al. Changes in CT Radiomic Features Associated with Lymphocyte Distribution Predict Overall Survival and Response to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(1):108-119.
88. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by (18)F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:56–66.
89. Castello A, Toschi L, Rossi S, Mazziotti E, Lopci E. The immune-metabolic-prognostic index and clinical outcomes in patients with non-small cell lung carcinoma under checkpoint inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(5):1235-1243.
90. Polverari G, Ceci F, Bertaglia V, et al. 18F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nsclc Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1163. Published 2020 May 5.
91. Castello A, Rossi S, Toschi L, Mazziotti E, Lopci E. Hyper-progressive Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Checkpoint Inhibitors: The Role of (18)F- FDG PET/CT. *J Nucl Med: Off Publ, Soc Nucl Med*. 2019.
92. Nardone V, Tini P, Pastina P, et al. Radiomics predicts survival of patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing PD-1 blockade using Nivolumab. *Oncol Lett*. 2020;19(2):1559-1566.
93. Mu W, Tunali I, Gray JE, Qi J, Schabath MB, Gillies RJ. Radiomics of 18F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1168-1182.
94. Bak, S.H., Park, H., Sohn, I. et al. Prognostic Impact of Longitudinal Monitoring of Radiomic Features in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep* 9, 8730 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45117-y>
95. Dercle L, Fronheiser M, Lu L, et al. Identification of Non-Small Cell Lung Cancer Sensitive to Systemic Cancer Therapies Using Radiomics. *Clinical Cancer Research : an Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2020 May;26(9):2151-2162.
96. Laura E, Sepulcri M, Pasello G. PET/CT And The Response To Immunotherapy In Lung Cancer. *Curr Radiopharm*. 2019;10.2174/1874471013666191220105449.

97. Basler, Lucas & Gabryś, Hubert & Hogan, Sabrina & Pavic, et al. (2020). Radiomics, tumor volume and blood biomarkers for early prediction of pseudoprogression in metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition. *Clinical Cancer Research*. 2020. 10.1158/1078-0432.CCR-20-0020.
98. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):371. Published 2020 Feb 6.
99. Cook, G.J.R., Siddique, M., Taylor, B.P. et al. Radiomics in PET: principles and applications. *Clin Transl Imaging* 2, 269–276 (2014).
100. Kikinis R, Pieper S.D., Vosburgh K.G. (2014) 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In: Jolesz F. (eds) *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*. Springer, New York, NY.
101. Joost J.M. van Griethuysen, A. Fedorov, C. Parmar, A. Hosny, N. Aucoin, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* November 1 2017 (77) (21) e104-e107.
102. Rossi G, Bauckneht M, Genova C, et al. Comparison Between 18F-FDG PET-Based and CT-Based Criteria in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Nucl Med*. 2020;61(7):990-998.

LISTE DES ABREVIATIONS

AUC Area Under the Curve
CBNPC Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules
CBPC Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules
DA Difference Average
DCB Durable Clinical Benefit
DE Difference Entropy
DFS Disease free survival
DNUN Dependence Non Uniformity Normalized
EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG Flurorodesoxyglucose
FLAB Fuzzy Locally Adaptative Bayesian
GLCM Gray Level Cooccurrence Matrix
GLDM Gray Level Difference Matrix
GLNN Gray Level Non uniformity Normalized
GLRLM Gray Level Run Length Matrix
GLSZM Gray Level Size Zone Matrix
GLV Gray Level Variance
HAS Haute Autorité de Santé
HGLZE High Gray Level Zone Emphasis
ID Inverse Difference
IDN Inverse Difference Normalized
IFN β Interféron beta
IMC 1 Informational Measure of Correlation 1
IMC 2 Informational Measure of Correlation 2
imPERCIST immunotherapy modified Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
INCa Institut National du Cancer
iPERCIST Immune Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
iRECIST Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
IRM Imagerie par résonance magnétique
LALGE Large Area Low Gray Level Emphasis
LRLGLE Long Run Low Gray Level Emphasis
MP Maximum Probability
MTV Volume métabolique tumoral
NDB Non Durable Benefit
NLR Ratio lymphocytes/neutrophiles
OS Overall survival
PD-1 Programmed cell Death-1
PD-L1 Programmed cell Death-Ligand-1
PECRIT PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy
PERCINT PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy
PERCIST Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PFS Progression-free Survival Survie sans progression
PS Performans Status
RE Run Entropy

RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RV Run Variance
SAE Small Area Emphasis
SAHGLE Small Area High Gray Level Emphasis
SALGLE Small Area Low Gray Level Emphasis
SDLGLE Small Dependence Low Gray Level Emphasis
SGD somme des grands diamètres
TDM Tomodensitométrie
TEP Tomographie par émission de positons
TGF β Transforming Growth Factor Beta
TLG Total Lesion Glycolysis
TMTV Volume tumoral métabolique total
TNM Tumor Node Metastasis
SFMN Société Française de Médecine Nucléaire
SUL Lean Standard Uptake
SUV Standardized Uptake Value
UICC Union For International Cancer Control
VOI Volume d'intérêt
ZE Zone Entropy
ZP Zone Percentage

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes d'expression de PD-L1 et d'action des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 (8).

Figure 2 : Représentation de la réaction d'annihilation (source : EJNMMI Physics 2016).

Figure 3 : Coupes coronales de 5 patients, avant et après traitement, extraites de (30).

Figure 4 : Représentation de dérivés du SUV.

Figure 5 : Les différentes étapes en radiomique, extraite de (93).

Figure 6 : Segmentation tumorale en utilisant différentes méthodes de délinéation image extraite de (35).

Figure 7 : Illustration des paramètres skewness et kurtosis.

Figure 8 : Analyse d'histogrammes d'intensité (niveaux de gris) d'opacités en verre dépoli, extraite de (33).

Figure 9 : Pseudoprogession, extraite de (68).

Figure 10 : Réponse dissociée, extraite de (70).

Figure 11 : Maladie hyperprogressive, extraite de (73).

Figure 12 : Traduction métabolique des effets indésirables de l'immunothérapie, extraite de (73).

Figure 13 : Activation du système immunitaire ,extraite de (74).

Figure 14 : Segmentation tumorale sur la TEP/TDM pré-thérapeutique (TEP0) et les TEP/TDM de suivi (TEP1 et TEP2).

Figure 15 : Evaluation de la réponse thérapeutique en TEP/TDM selon iPERCIST.

Figure 16 : Survie globale en fonction de la réponse au traitement évaluée en TEP/TDM et TDM.

Figure 17 : Courbes de survie (survie globale (OS) et survie sans progression (PFS)) des principaux paramètres d'intérêt.

Figure 18 : Courbe de survie des patients répondeurs et non répondeurs selon iPERCIST.

Figure 19 : Courbe de survie des patients présentant ou non un bénéfice clinique durable.

Figure 20 : Courbes de survie globale en fonction des paramètres radiomiques TEP et TDM les plus discriminatifs.

Figure 21 : Comparaison des AUC des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques en situation pré-thérapeutique (TEP0).

Figure 22 : Comparaison des écart-types des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques en situation pré-thérapeutique (TEP0).

Figure 23 : Comparaison des AUC des meilleurs paramètres cliniques et radiomiques lors de la première évaluation sous traitement (TEP1).

LISTE DES TABLEAUX

Table 1 : Incidence et mortalité du cancer bronchique en France en 2018 selon l'INCa.

Table 2 : Répartition (en %) des cas selon l'histologie selon l'INCa pour la période 2010-2015.

Table 3 : 8ème édition de la classification TNM du cancer du poumon d'après l'UICC (Union for International Cancer Control).

Table 4 : Stadification selon la 8ème édition de la classification TNM.

Table 5 : Indice de Performance ECOG.

Table 6 : Résumé des essais cliniques évaluant l'immunothérapie dans le cancer du poumon.

Table 7 : Indications de la TEP au FDG dans le cancer pulmonaire non à petites cellules selon la SFMN, l'HAS et l'INCa.

Table 8 : Exemples de caractéristiques du 2ème ordre et supérieur.

Table 9 : Evaluation de la réponse thérapeutique selon RECIST 1.1.

Table 10 : Evaluation thérapeutique selon RECIST1.1 et iRECIST.

Table 11 : Résumé des critères proposés dans la littérature afin d'évaluer la réponse à l'immunothérapie en TEP au FDG.

Table 12 : Caractéristiques cliniques et démographiques.

Table 13 : Comparaison des réponses selon RECIST 1.1 et iPERCIST chez 40 patients ayant été évalué par une TEP et une TDM post-thérapeutiques.

Table 14 : Différences de classification observées entre RECIST et PERCIST (après reclassification sur un 2nd examen TEP), en fonction de la survie.

Table 15 : Caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs selon iPERCIST.

Table 16 : Paramètres semi-quantitatifs pré-thérapeutiques pour la population entière (n=63).

Table 17 : Paramètres semi-quantitatifs en TEP/TDM chez les patients répondeurs et non répondeurs.

Table 18 : Principaux paramètres d'intérêt dans la prédiction de la réponse thérapeutique selon iPERCIST, PERCIST et RECIST.

Table 19 : Paramètres semi-quantitatifs en TEP/TDM chez les patients ayant obtenu un bénéfice clinique durable (DCB) ou non (NDB).

Table 20 : Principaux paramètres cliniques et radiomiques d'intérêt dans la prédiction du bénéfice clinique durable.

Table 21 : Corrélation entre les paramètres cliniques, semi-quantitatifs en TEP/TDM et la survie.

Table 22 : Principaux paramètres d'intérêt dans la prédiction de la survie globale.

Table 23 : Performance des meilleurs paramètres radiomiques en analyse de survie.

Table 24 : Nombre de paramètres cliniques et radiomiques (pré-thérapeutiques et lors du 1^{er} bilan) dont les valeurs prédictives moyennes sont supérieures à 65%, 70% et 80%.

RESUME

Valeur pronostique et prédictive des paramètres radiomiques en TEP/TDM au 18F-FDG dans les cancers bronchiques traités par immunothérapie

Objectif : La recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie est un enjeu majeur. L'objectif de cette étude était d'étudier la capacité des paramètres radiomiques dérivés des images TEP/TDM pré-thérapeutique et de suivi à prédire la réponse au traitement, le bénéfice clinique durable et la survie chez des patients traités par immunothérapie pour un cancer pulmonaire.

Matériel et méthodes : 64 patients atteints d'un CBNPC éligibles à un traitement par immunothérapie ont rétrospectivement été inclus entre 2016 et 2020 dans cette étude monocentrique. Les patients ont bénéficié d'une TEP/TDM au 18FDG pré-thérapeutique puis soit d'une TEP de contrôle à 8 semaines (n=54) soit d'une TDM de contrôle à 12 semaines (n=10). 23 patients ont eu une 2^{ème} TEP d'évaluation. La réponse thérapeutique a été évaluée selon PERCIST, iPERCIST et RECIST. Les caractéristiques cliniques et les paramètres TEP (SUV_{max} , MTV, TLG) ont été étudiés. Les paramètres radiomiques ont été extraits du volume tumoral métabolique déterminé au préalable par une méthode de segmentation automatique (FLAB).

Résultats : Le suivi médian était de 1055 jours. 42% des patients ont obtenu un DCB. 40/64 patients ont été évalués initialement par une TEP/TDM et une TDM. 4 pseudoprogessions ont été identifiées, ayant par la suite obtenu un bénéfice clinique durable (DCB). L'indice de performance (PS) et le stade tumoral étaient significativement associés au DCB. PS et TLG plus bas étaient associés à une survie plus longue ($p = 0,0097$ et $p = 0,0397$). Le SUV n'était pas discriminant pour la réponse thérapeutique ou la survie. Les paramètres radiomiques TEP, TDM et les delta-radiomiques étaient plus performants que les paramètres cliniques, le SUV, le MTV et la TLG pour prédire la survie, la réponse et le bénéfice clinique.

Conclusion : Les paramètres radiomiques extraits des examens TEP/TDM pré-thérapeutique et de suivi ainsi que leur variation au cours du traitement peuvent jouer un rôle dans la prédiction de la réponse thérapeutique, du bénéfice clinique et de la survie des patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules traité par immunothérapie. Des études ultérieures prospectives sont maintenant nécessaires afin de valider ces résultats et à terme aider les cliniciens dans le choix de la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

Mots clés : TEP/TDM, radiomique, iPERCIST, carcinome bronchique non à petites cellules, immunothérapie, PD-1, PD-L1, biomarqueurs, réponse thérapeutique, bénéfice clinique durable, survie.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Valeur pronostique et prédictive des paramètres radiomiques en TEP/TDM au 18F-FDG dans les cancers bronchiques traités par immunothérapie

Objectif : La recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie est un enjeu majeur. L'objectif de cette étude était d'étudier la capacité des paramètres radiomiques dérivés des images TEP/TDM pré-thérapeutique et de suivi à prédire la réponse au traitement, le bénéfice clinique durable et la survie chez des patients traités par immunothérapie pour un cancer pulmonaire.

Matériel et méthodes : 64 patients atteints d'un CBNPC éligibles à un traitement par immunothérapie ont rétrospectivement été inclus entre 2016 et 2020 dans cette étude monocentrique. Les patients ont bénéficié d'une TEP/TDM au 18FDG pré-thérapeutique puis soit d'une TEP de contrôle à 8 semaines (n=54) soit d'une TDM de contrôle à 12 semaines (n=10). 23 patients ont eu une 2^{ème} TEP d'évaluation. La réponse thérapeutique a été évaluée selon PERCIST, iPERCIST et RECIST. Les caractéristiques cliniques et les paramètres TEP (SUV_{max} , MTV, TLG) ont été étudiés. Les paramètres radiomiques ont été extraits du volume tumoral métabolique déterminé au préalable par une méthode de segmentation automatique (FLAB).

Résultats : Le suivi médian était de 1055 jours. 42% des patients ont obtenu un DCB. 40/64 patients ont été évalués initialement par une TEP/TDM et une TDM. 4 pseudoprogessions ont été identifiées, ayant par la suite obtenu un bénéfice clinique durable (DCB). L'indice de performance (PS) et le stade tumoral étaient significativement associés au DCB. PS et TLG plus bas étaient associés à une survie plus longue ($p = 0,0097$ et $p = 0,0397$). Le SUV n'était pas discriminant pour la réponse thérapeutique ou la survie. Les paramètres radiomiques TEP, TDM et les delta-radiomiques étaient plus performants que les paramètres cliniques, le SUV, le MTV et la TLG pour prédire la survie, la réponse et le bénéfice clinique.

Conclusion : Les paramètres radiomiques extraits des examens TEP/TDM pré-thérapeutique et de suivi ainsi que leur variation au cours du traitement peuvent jouer un rôle dans la prédiction de la réponse thérapeutique, du bénéfice clinique et de la survie des patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules traité par immunothérapie. Des études ultérieures prospectives sont maintenant nécessaires afin de valider ces résultats et à terme aider les cliniciens dans le choix de la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

Mots clés : TEP/TDM, radiomique, iPERCIST, carcinome bronchique non à petites cellules, immunothérapie, PD-1, PD-L1, biomarqueurs, réponse thérapeutique, bénéfice clinique durable, survie.